

## Informe Final de Ensayo Clínico

**Valoración de la eficacia a corto plazo de un extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus*, valorado en unidades de masa y administrado por vía subcutánea, en el tratamiento del asma alérgico. Estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo**

### Producto en investigación:

**Pangramin Plus *Dermatophagoides pteronyssinus* 100%**

Código del ensayo:	E04/05/PP-M
Número EudraCT:	2005-005636-28
Indicación:	<a href="#">Asma bronquial por sensibilización a <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i></a>
Fase:	<a href="#">IV</a>
Primera visita primer paciente	<a href="#">20/12/2006</a>
Ultima visita último paciente	<a href="#">13/05/2008</a>
Investigadores:	<a href="#">Dra. [REDACTED]</a> <a href="#">Dra. [REDACTED]</a> <a href="#">Dr. [REDACTED]</a> <a href="#">[REDACTED]</a> <a href="#">Dr. [REDACTED]</a> <a href="#">Dr. [REDACTED]</a> <a href="#">[REDACTED]</a>
Centros:	<a href="#">[REDACTED]</a> <a href="#">[REDACTED]</a> <a href="#">[REDACTED]</a> <a href="#">[REDACTED]</a>
Promotor:	ALK-ABELLÓ, S.A. (Madrid, España)
Responsable Ensayo Clínico:	<a href="#">Dr. [REDACTED]</a> <a href="#">Medical Marketing Manager</a>
Nº informe y fecha:	<a href="#">Versión 1. Marzo 2009</a>

Este ensayo se realizó de acuerdo a las normas ICH de Buenas Prácticas Clínicas.

## Sinopsis – Ensayo E04/05/PP-M

<b>Título</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Valoración de la eficacia a corto plazo de un extracto de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>, valorado en unidades de masa y administrado por vía subcutánea, en el tratamiento del asma alérgico. Estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo.</li></ul>
<b>Investigadores</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Valoración de la eficacia a corto plazo de un extracto de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>, valorado en unidades de masa y administrado por vía subcutánea, en el tratamiento del asma alérgico. Estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo.</li></ul>
<b>Centros</b> <div></div> <div></div>
<b>Publicaciones</b> <p>Vidal C et al. Assessment of short-term changes induced by a <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> extracto n asthmatic patients. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Current Drug delivery 2011;8:152-158</p>
<b>Duración</b> <p>Primer sujeto, primera visita – 20 Diciembre 2006 Último sujeto, última visita – 13 Mayo 2008</p>
<b>Objetivos</b> <p>Valorar el efecto a corto plazo de un extracto de <i>D. pteronyssinus</i> administrado por vía subcutánea en el tratamiento del asma bronquial por sensibilización a dicho alérgeno</p>
<b>Metodología</b> <p>Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, de grupos paralelos.</p> <p>Los sujetos recibieron medicación (Pangramin Plus <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> o placebo) durante un periodo de 4 meses, una vez que su asma se consideró estabilizado mediante 400 o 800 mcg/día de Budesonida.</p> <p>Estaba previsto aleatorizar un total de 90 pacientes para recibir Pangramin Plus <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> o placebo, en relación 1 a 1. Al final pudieron randomizarse 45 pacientes tras casi año y medio de periodo de inclusión, por lo que decidió interrumpirse el estudio ya analizar este número de pacientes.</p>
<b>Número de sujetos planeados y analizados</b> <p>La variable principal de eficacia es la reducción en la necesidad de medicación de fondo para el asma. No se han encontrado ensayos clínicos en los que se valore el efecto a corto plazo de la inmunoterapia, con un extracto de ácaros, sobre la reducción en el consumo de medicación de fondo para el asma. El efecto placebo cuando medimos el consumo de medicación de rescate no ha podido demostrarse como significativo, con reducciones de aproximadamente un 5% en el consume de broncodilatadores e incluso con un aumento en el consumo de corticoides inhalados (Olsen et al (1)). Basomba et al (2) tampoco encontraron cambios significativos en el grupo placebo en el consumo de medicación bronquial (0%) o de medicación total (10%).</p> <p>En este ensayo, considerando la terapia de mantenimiento como una variable más robusta que la medicación de rescate, establecemos un efecto placebo del 10% (porcentaje de pacientes que reducen su necesidad de medicación de mantenimiento o de fondo). La hipótesis en este ensayo sería que hubiera un 30% de diferencias entre los grupos activo y placebo, y esta diferencia se consideraría estadísticamente significativa (40% de pacientes en el grupo activo que reducen su necesidad de medicación de fondo).</p> <p>Por tanto, el cálculo del tamaño muestral, basado en la prueba exacta de Fisher para 2 colas, con un error <math>\alpha</math> del 5% y una potencia del 80%, sería de 36 sujetos en cada brazo. Considerando un porcentaje de abandonos del 20%, haría un total de 45 sujetos a incluir en cada brazo de tratamiento.</p>

## Diagnóstico y principales criterios de inclusión

### Criterios de Inclusion:

- Pacientes con asma leve/moderado persistente, con/sin rinoconjuntivitis, por sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*.
- Edad: 14-55 años (varón o mujer)
- Pruebas cutáneas positivas a *Dermatophagoides pteronyssinus* (prick-test ALK-ABELLÓ, S.A., 30 HEP/ml, diámetro de la pápula  $\geq 3$  mm) y/o IgE específica positiva a *Dermatophagoides pteronyssinus* (CAP Pharmacia  $\geq$  Clase 2)
- Obtención del consentimiento informado antes de la inclusión del sujeto en el ensayo
- Prueba de embarazo negativa en mujeres potencialmente fértiles y que se comprometan a adoptar medidas anticonceptivas durante la duración del estudio.

### Criterios de Exclusion:

- Enfermedades inmunopatológicas o inmunodeficiencias severas
- Sospecha o presencia de cualquiera de las siguientes enfermedades subyacentes:  
*Fibrosis quística, cancer, diabetes insulín dependiente, hipoabsorción o desnutrición, insuficiencia renal o hepática, infección crónica, adicción a drogas o alcoholismo.*  
*Cardiopatía isquémica o angina que requieran medicación diaria*
- Tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes, incluso cuando se administran de forma tópica
- Trastornos psicológicos severos
- Dermatitis atópica severa
- FEV1 < 70% del valor teórico tras el adecuado tratamiento farmacológico
- Asma severo no controlado con medicación
- Asma leve intermitente controlado exclusivamente con medicación de rescate
- Historia de hipersensibilidad a los excipientes de la medicación en ensayo o de cualquier otra medicación a utilizar por protocolo
- Historia de alergia, hipersensibilidad o intolerancia a la medicación en ensayo o de cualquier otra medicación a utilizar por protocolo
- Imposibilidad de realizar adecuadamente las pruebas diagnósticas o el tratamiento
- Fumadores habituales (más de 10 cigarrillos por día)
- Sensibilización a otros alérgenos inhalados (perennes o estacionales) con relevancia clínica para el sujeto
- Tratamiento con inmunoterapia en los 5 años anteriores a su inclusión en el estudio
- Pacientes que necesiten una dosis de corticoides superior a 800  $\mu$ g de budesonida o equivalente (500  $\mu$ g de fluticasona o 1000  $\mu$ g de beclometasona)

**Producto en Investigación, Dosis y Modo de Administración, Lotes**

Pangramin® PLUS *Dermatophagoides pteronyssinus* 100% es un extracto alérgico adsorbido en hidróxido de aluminio, estandarizado biológicamente y valorado en Unidades de Masa, es decir, con sus alérgenos mayoritarios (Der p 1 y Der p 2) cuantificados en microgramos. La dosis máxima es de 2,4 µg de Der p 1 y 1,6 µg de Der p 2. La metodología ha sido descrita previamente por el fabricante (3)

El tratamiento consta de 1 vial A 2 viales B (viales de vidrio tipo I, cerrados con tapones de bromobutilo y precintados con cápsulas de aluminio). El vial A contiene 2,3 ml y cada vial B contiene 1,6 ml de extracto alérgico.

La composición del tratamiento del vial de máxima concentración (Vial B) es la siguiente:

		Cantidad/ml
<b>Sustancia activa</b>		
Extracto alérgico de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>		
Der p 1		3 µg
Der p 2		2 µg
<b>Excipientes</b>		
Hidróxido de aluminio		2.31 mg
Cloruro sódico		9 mg
Fenol		4.5 mg
Hidróxido sódico y/o Ácido clorhídrico		q.s. pH
Agua para inyección		q.s. a 1 ml

Lotes:

Allergen extract: 1.38 D. pteronyssinus. Lote nº A1123 (vial A)

Allergen extract: 1.38 D. pteronyssinus. Lote nº A1122 (vial B)

**Tratamiento de referencia, dosis y modo de administración, Lotes**

El Placebo contenía los mismos excipientes que el producto en investigación pero sin el ingrediente activo. El tratamiento se componía de un vial A y dos viales B, conteniendo cada uno 2,3 y 1,6 ml. El tratamiento se administró por vía subcutánea.

Lote EC-A184 (Vial A) y EC-A183 (Vial B)

**Duración del tratamiento**

Cada paciente recibió tratamiento, una vez se consideró su asma estabilizado, durante un periodo de 4 meses

**Criterios de Evaluación – Seguridad**

Acontecimientos Adversos (AAs), Constantes vitales, Espirometrías, Examen Físico

**Metodología estadística**

Todos los sujetos randomizados fueron incluidos en el análisis (Full Analysis Set (FAS))

Dado que no se ha registrado violaciones de protocolo, y que las violaciones producidas se han considerado violaciones menores de protocolo, el conjunto de pacientes evaluables por protocolo será idéntico a la población de análisis completo.

**Métodos generales de análisis**

Las características demográficas y otros antecedentes se resumirán por grupo de tratamiento, indicando el número de sujetos, media y desviación estándar, mediana, cuantiles, valores mínimos y máximos para las variables continuas y tablas de frecuencias para las variables categóricas.

**Análisis principal de eficacia**

La variable principal de eficacia está constituida por el porcentaje de pacientes en los cuales no será necesario el uso de la medicación de control del asma, o el asma se controla con una dosis inferior a la utilizada en el periodo previo a la randomización, de acuerdo a los criterios expresados en el punto 4.3.1. Las diferencias en el porcentaje se compararán entre los dos grupos de tratamiento: Pangramin Plus Dermatophagoides pteronyssinus 100% y placebo.

El análisis intergrupo se efectuará mediante la prueba del Chi-cuadrado (para la comparación de porcentajes) o el test de Mann-Whitney (para valorar el uso de dosis inferiores a las basales). El análisis intergrupo, para los mismos supuestos anteriores, se efectuará mediante el test de McNemar o el test de Wilcoxon.

El análisis principal de eficacia se llevará a cabo utilizando el conjunto de análisis completo (análisis por intención de tratar).

**Análisis de la seguridad**

Los acontecimientos adversos, desglosados por gravedad e intensidad se resumirán por grupo de tratamiento, órgano o sistema y término preferido, mostrando el número de sujetos por grupo de tratamiento, número y frecuencia de sujetos que manifiestan el acontecimiento y el número de acontecimientos.

Los valores de la espirometría que se deba realizar a cada sujeto se incluirán en el cuaderno de recogida de datos, y se desglosarán por grupo de tratamiento.

Las constantes vitales se presentarán en función del grupo de tratamiento, indicando sujetos, la media y DE, mediana, cuantiles y los valores mínimo y máximo.

El FEV1 se presentará en las tablas resumen que describan los porcentajes del FEV1 observado en relación con el FEV1 teórico.

Se resumirán todas las exploraciones físicas por la exploración y grupo de tratamiento mediante tablas que muestran los cambios entre normal/anormal que experimenten los sujetos entre la visita de selección y la visita final de tratamiento.

Todas las exploraciones físicas (incluida la inspección oral) serán enumeradas también por exploración, grupo de tratamiento, visita y valores (normal/anormal).

**Análisis de otras variables**

Se medirán los niveles de IgG4 específica entre ambos grupos de tratamiento mediante el test de Mann-Whitney. Asimismo, se hará un análisis intragrupo aplicando el test de Wilcoxon.

Los tests cutáneos, a cuatro concentraciones, se medirán al principio y final del ensayo mediante PLA (Parallel Line assay o ensayo de líneas paralelas).

### Datos demográficos de la muestra

Los datos demográficos de la muestra del ensayo se resumen a continuación:

#### Pacientes evaluables por intención de tratamiento

	TRATAMIENTO				Total	
	ACTIVO		PLACEBO			
	N	%	N	%	N	%
SI	21	100.0	24	100.0	45	100.0
Total	21	100.0	24	100.0	45	100.0

Distribución de los tratamientos asignados a los pacientes según el centro donde hubieran sido reclutados.

	CENTRO										Total	
	1		2		3		4		5			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ACTIVO	3	42.86	6	50.00	2	33.33	5	55.56	5	45.45	21	46.67
PLACEBO	4	57.14	6	50.00	4	66.67	4	44.44	6	54.55	24	53.33
Total	7	100.0	12	100.0	6	100.0	9	100.0	11	100.0	45	100.0

	TRATAMIENTO				Total	
	ACTIVO		PLACEBO			
	N	%	N	%	N	%
VARON	12	57.14	14	58.33	26	57.78
MUJER	9	42.86	10	41.67	19	42.22
Total	21	100.0	24	100.0	45	100.0

La edad media de los pacientes es de algo más de 27 años, observándose que el paciente más joven cuenta con 14 años, mientras que el paciente más mayor tiene una edad en el momento de la firma del consentimiento informado del estudio de 52 años.

La talla medida de los pacientes incluidos es de 170 centímetros., mientras que el peso de los mismos es en media de 72 kilogramos.

En la tabla siguiente podemos ver los datos antropométricos y de edad por grupo de tratamiento y en el total:

---

▣ Sujetos menores de 18 años son considerados niños. Adultos se consideran con edad igual o superior a 18 años

N = Número de sujetos

% = Porcentaje de sujetos

SD = desviación estándar

Q25% - Q75% = Cuartiles inferior y superior

Der p = Dermatophagoides pteronyssinus

Grupo 1 = Tratamiento con inicio activo

Grupo 2 = Tratamiento con inicio placebo

Referencia cruzada: Tabla 2.1 y 2.2

•

## Resultados de eficacia

### Variable principal

El parámetro principal de eficacia que se plantea para el ensayo es el porcentaje de pacientes en los cuales se produce a lo largo del tratamiento la eliminación del uso de la medicación del fondo o bien la reducción del uso de Budesonida mientras que se mantiene el paciente estabilizado en cuanto al asma.

Según se muestra en la siguiente tabla, el porcentaje de pacientes en los que se produce el éxito del tratamiento, es del 42.8% en los pacientes con tratamiento activo y de 50% en los pacientes tratados con placebo, no observándose estas diferencias como estadísticamente significativas, al aplicar el test de la Chi Cuadrado ( $P=0.6318$ )

	TRATAMIENTO				Total	
	ACTIVO		PLACEBO			
	N	%	N	%	N	%
EXITO	9	42.86	12	50.00	21	46.67
FRACASO	12	57.14	12	50.00	24	53.33
Total	21	100.0	24	100.0	45	100.0

$P(\text{Chi-Cuadrado})=0.6318$

El hecho de que se observe un mejor comportamiento entre los pacientes del grupo control que en los pacientes del grupo experimental, nos hace pensar que las situaciones iniciales de los pacientes no son las mismas. Al analizar la siguiente tabla, el porcentaje de pacientes que fueron incluidos en el grupo activo como AMP es del 22% más que entre los pacientes incluidos en el grupo placebo, dato que a pesar de lo exiguo de la muestra analizada está cerca de ser estadísticamente significativo.

	TRATAMIENTO				Total	
	ACTIVO		PLACEBO			
	N	%	N	%	N	%
RANDOMIZADO AMP	9	42.86	5	20.83	14	31.11
RANDOMIZADO ALP	12	57.14	19	79.17	31	68.89
Total	21	100.0	24	100.0	45	100.0

$P(\text{Chi-Cuadrado})=0.1114$

Si analizamos por separado ambos grupos de pacientes, se observa que entre los pacientes AMP, el porcentaje de éxito es del 44.5%, mientras que en el grupo placebo este éxito es del 20%.

### Resultados de Seguridad

De los 45 pacientes incluidos en el estudio, se han producido acontecimientos adversos en 16, 8 en cada uno de los grupos de tratamiento activo y placebo, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a este porcentaje.

Pacientes en los que se han reportado acontecimientos adversos

PACIENTES CON ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	TRATAMIENTO				Total	
	ACTIVO		PLACEBO			
	N	%	N	%	N	%
SI	8	38.10	8	33.33	16	35.56
NO	13	61.90	16	66.67	29	64.44
Total	21	100.0	24	100.0	45	100.0

P(Chi Cuadrado)=0.7392

Si nos fijamos ahora en los pacientes con acontecimientos adversos severos o moderados, son tres los pacientes de cada grupo que los sufren, no observándose tampoco aquí diferencias significativas entre ambos grupos.

Pacientes en los que se han reportado acontecimientos adversos moderados o severos

PACIENTES CON ACONTECIMIENTOS ADVERSOS MODERADOS O SEVEROS	TRATAMIENTO				Total	
	ACTIVO		PLACEBO			
	N	%	N	%	N	%
SI	3	14.29	3	12.50	6	13.33
NO	18	85.71	21	87.50	39	86.67
Total	21	100.0	24	100.0	45	100.0

P(Test Exacto de Fisher)= 1.0000

En el examen físico, espirometría y constantes vitales no se han observado alteraciones ni diferencias entre los grupos de tratamiento.



## Otras pruebas

### Nivel de IgG4

Si nos fijamos ahora en el nivel de IGG4 de los grupos de pacientes, en la visita basal no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si bien, en la visita final, mientras que los valores de IGG4 aumentan, en media, de 0.20 a 0.77 en el grupo activo, en el grupo tratado con placebo, no se producen cambios. Al aplicar el test de la U de Mann-Withney estas diferencias se muestran como estadísticamente significativas ( $P=0.0003$ ).

NIVEL DE IGG4		MEDIA	DESV. EST.	MIN.	MAX.	MEDIANA	IQR	IC MEDIA 95%		P VALOR
								INF.	SUP.	
BASAL	ACTIVO	0.29	0.53	0.02	2.24	0.12	0.11	0.03	0.56	0.3517
	PLACEBO	0.17	0.18	0.02	0.60	0.10	0.17	0.08	0.25	0.5512
	TOTAL	0.22	0.38	0.02	2.24	0.10	0.16	0.10	0.35	.
VISITA_4	ACTIVO	0.77	0.92	0.02	3.38	0.40	0.76	0.31	1.23	0.0062
	PLACEBO	0.17	0.19	0.02	0.62	0.10	0.21	0.08	0.25	0.0010
	TOTAL	0.44	0.70	0.02	3.38	0.23	0.42	0.22	0.67	.
DIFERENCIA	ACTIVO	0.18	0.15	-0.21	0.38	0.21	0.16	0.10	0.26	0.0002
	PLACEBO	-0.01	0.07	-0.11	0.24	-0.02	0.05	-0.04	0.03	0.0003
	TOTAL	0.44	0.70	0.02	3.38	0.23	0.42	.	.	.

### Test cutáneos

Las áreas de pápulas obtenidas en la prueba cutánea se han medido de dos formas distintas en función de los datos originales. En algunos casos, se han estimado las áreas de las pápulas a partir de los datos de diámetro mayor y diámetro menor provenientes de las medidas realizadas por los equipos investigadores. Cuando los equipos investigadores proporcionaron las lecturas de las pápulas en forma de contorno de pápula, estas fueron escaneadas y medidas las áreas. Una vez definidas las áreas de las pápulas se obtuvo el ITC (índice de tolerancia cutánea), que se realizó mediante el ensayo de líneas paralelas (PLA) (AIASA CRS PLA). Para ello previamente se realizó la transformación logarítmica de los datos para la normalización de los mismos.

El análisis se he realizado por protocolo, es decir, se han incluido los datos de los pacientes que habían completado el estudio. Se disponía de datos de 42 pacientes, cuatro de los cuales no tenían datos en las dos visitas, por lo que fueron excluidos del análisis.

ITC [IC 95%]	
V1	0.77 [0.29-1.91]
V4	0.27 [0.11-0.56]**

\* Significativo con un intervalo de confianza del 95%.

\*\*Significativo con un intervalo de confianza del 99%.

Se puede observar que en la vista 1 no hay diferencia significativa entre los grupos mientras que en la visita 4 si existe diferencia significativa entre los grupos en el sentido de ser las áreas de pápulas obtenidas en el grupo activo significativamente más pequeñas que las obtenidas en el grupo placebo.

**Conclusiones**

- No se pudo demostrar a nivel clínico, objetivo principal del estudio, que la inmunoterapia con ácaros tuviera un efecto a corto plazo.
- Sí se pudo demostrar ese efecto tanto en pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas) como *in vitro* (anticuerpos bloqueantes tipo IgG4)

**Fecha del Informe**

Marzo 2009

Este ensayo se realizó de acuerdo a las normas ICH de Buenas Prácticas Clínicas..