

INFORME CLÍNICO

ENSAYO CLÍNICO EN FASE II PROSPECTIVO, CONTROLADO, ABIERTO, MULTICÉNTRICO



PRO-VB-GRA-03

EUDRA-CT-2014-001210-26

**Estandarización biológica *in vivo* de los
extractos alergénicos *Dactylis glomerata*,
Festuca pratensis, *Lolium perenne*, *Phleum
pratense* y *Poa pratensis* en pacientes
sensibilizados a los mismos**

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

- Fecha Dictamen favorable CEIC: 26/02/15**
- Fecha Autorización AEMPS: 12/08/2015**
- Fecha de la primera visita del primer paciente: 23/03/2016**
- Fecha del último paciente completado: 30/05/2018**

El estudio ha sido realizado de acuerdo la normativa española para la realización de ensayos clínicos con medicamento y a las guías ICH-GCP

RESUMEN

1. 1 Identificación del promotor y dirección.

PROBELTE PHARMA, S.L.U.

Dirección: Calle Antonio Belmonte Abellán, nº 7 30.100, Murcia, España.

Teléfono: 968 858 577

Dña. Ester Belmonte Abellán. Presidenta Laboratorio PROBELTE PHARMA, S.L.U.

D. Antonio Cerezo Abellán. Director General Laboratorio PROBELTE PHARMA, S.L.U.

1. 2 Título del estudio.

Estandarización biológica *in vivo* de los extractos alergénicos *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense* y *Poa pratensis* en pacientes sensibilizados a los mismos.

1. 3 Código de protocolo.

Código: PRO-VB-GRA-03

Nº de Eudract: 2014-001210-26

1. 4 Centros donde se realizó el estudio e Investigadores principales (centro, dirección).

- Hospital General de La Mancha Centro. Servicio de Alergia. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

Dr. Luis Alonso González Sánchez. **Investigador principal del estudio**

- Hospital Público Virgen de Altagracia. Manzanares. Servicio de Alergia. Ciudad Real. Dr. Benito Rodríguez Domínguez.

- Hospital General de Tomelloso. Servicio de Alergia. Ciudad Real. Dr. Jesús González Cervera.

1. 5 Fármaco experimental (datos de los medicamentos objeto de estudio) y control.

Los medicamentos que han sido objeto de estudio son 5 extractos alergénicos del polen de las siguientes gramíneas:

Dactylis glomerata, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense* y *Poa pratensis*.

Composición: Extracto alergénico de *Dactylis glomerata* o *Festuca pratensis*, *Lolium perenne* o *Phleum pratense* o *Poa pratensis*.

Principio activo: extracto alergénico parcialmente purificado que contiene los alérgenos relevantes.

Excipientes: Cloruro sódico, glicerol, fenol (conservante) y agua para inyección.

Nombre comercial: no procede.

Forma farmacéutica: Solución cutánea.

Vía de administración: Uso cutáneo.

Concentración: Una gota de concentración en rango de 0,01 mg/ml a 10 mg/ml.

Clase farmacoterapéutica: V04CL.

Características:

- Sustancia activa de origen biológico.
- Producto inmunológico (alérgeno).
- Producto para pruebas cutáneas de diagnóstico *in vivo*.

Número de lote de producto final:

Lote J-01/15, Lote L1/17 y Lote M-01/18

Número de lote de controles:

- Control Negativo: DDPF-2/16 y DDPF-3/17
- Control Positivo: D-4/16 y D-02/17

1.6 Periodo de estudio

El estudio estuvo abierto en fase de reclutamiento durante 27 meses. Fechas del primer y último paciente incluido en el estudio:

Fecha del primer paciente: 23/03/2016

Fecha del último paciente: 30/05/2018

1.7 Fase del ensayo.

Ensayo clínico en fase II.

1.8 Objetivos del estudio.

Los objetivos principales para los que fue diseñado el estudio fueron:

- Determinación *in vivo* de la actividad biológica de los extractos de polen de *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense* y *Poa pratensis*.
- Determinar la concentración de extracto alergénico que provoca una pápula de un tamaño equivalente a la producida por una solución de Diclorhidrato de Histamina de 10 mg/ml.

1.9 Diseño.

Para alcanzar los objetivos descritos anteriormente se diseñó un **estudio multicéntrico** (Ensayo clínico en fase II, prospectivo, controlado, abierto no aleatorizado, sin enmascaramiento y multicéntrico) llevado a cabo en los servicios de Alergia de tres centros hospitalarios situados en Ciudad Real.

Para realizar la estandarización biológica de los cinco extractos alergénicos se comparó con un control positivo (solución de histamina diclorhidrato) y un control negativo (solución salina).

Se precisaban 25 pacientes por cada extracto alergénico.

A cada paciente que participó en el estudio se le administró mediante la técnica Prick Test dos alérgenos distintos a diferentes concentraciones por lo que el número de pacientes que se preveía para el estudio era de 63.

1.10 Tamaño muestral.

Se preveía incluir en este estudio 63 pacientes y cada alérgeno sería administrado a 25 pacientes. Finalmente se incluyeron 58 pacientes y cada alérgeno fue administrado de la forma siguiente: *Dactylis glomerata* en 23 pacientes, *Festuca pratensis* en 24 pacientes, *Lolium perenne* en 24 pacientes, *Phleum pratense* en 23 pacientes, *Poa pratensis* en 22 pacientes.

El tamaño de muestra se ha tomado de acuerdo a las Guías Nórdicas (1) para el registro de extractos alergénicos, elaboradas por el *Nordic Council on Medicines*, donde se recomienda que el procedimiento de estandarización biológica de cada alérgeno será evaluado en una población de al menos 20 pacientes alérgicos al extracto en cuestión.

1.11 Variable principal de valoración.

La variable principal fue el área de la pápula (mm²) que se produce en la piel tras la aplicación de los extractos.

1.12 Población de estudio.

Se incluyeron en este estudio pacientes con enfermedad respiratoria (rinitis y/o rinoconjuntivitis y/o asma) causada por hipersensibilidad a pólenes de las gramíneas *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión. Debían ser alérgicos como mínimo a dos de las cinco gramíneas estudiadas.

1.13 Duración de la prueba tratamiento.

La duración de la prueba era de 15 minutos aproximadamente.

1.14 Resumen resultados de eficacia

Todos los pacientes de la población eran de origen caucásico con una media (SD) de edad de 31,6 (9,8) años. Entre los cuales, el 42 % eran hombres (21 pacientes), y el 58 % mujeres (29 pacientes). Existe homogeneidad en cuanto a las características poblacionales de peso 71 (14,6) Kg, altura 168,4 (9,6) cm, presión arterial sistólica 116 (13,7) mmHg, presión arterial diastólica 70,2 (11,9) mmHg y frecuencia cardiaca 73,0 (11,6) ppm y sintomatología de alergia. No se evidenció ninguna diferencia con la población ITT.

El análisis de la demografía en cada grupo de gramíneas también evidenció homogeneidad entre los grupos tanto en la población PP como ITT. La sintomatología predominante fue principalmente rinoconjuntivitis con asma, aunque en los grupos de *Dactylis glomerata* y *Festuca pratensis* la asociación con asma fue menos frecuente.

El extracto alergénico de ***Dactylis glomerata*** se administró a 23 pacientes (población ITT). La concentración de extracto alérgico que provoca una pápula cuya área es igual a la que provoca el control positivo en estos pacientes mediante el análisis de regresión lineal es **653,8 PNU/ml**.

El extracto alergénico de ***Festuca pratensis*** se administró a 24 pacientes (población ITT). La concentración de extracto alérgico que provoca una pápula cuya área es igual a la que provoca el control positivo en estos pacientes mediante el análisis de regresión lineal es **2.400,9 PNU/ml**.

El extracto alergénico de ***Lolium perenne*** se administró a 24 pacientes (población ITT). La concentración de extracto alérgico que provoca una pápula cuya área es igual a la que provoca el control positivo en estos pacientes mediante el análisis de regresión lineal es **207,4 PNU/ml**.

El extracto alergénico de ***Phleum pratense*** se administró a 23 pacientes (población ITT). La concentración de extracto alérgico que provoca una pápula cuya área es igual a la que provoca el control positivo en estos pacientes mediante el análisis de regresión lineal es **6.080,8 PNU/ml**.

El extracto alergénico de ***Poa pratensis*** se administró a 22 pacientes (población ITT). La concentración de extracto alérgico de ***Poa pratensis*** que provoca una pápula cuya área es igual a la que provoca el control positivo en estos pacientes mediante el análisis de regresión lineal es **3.298,6 PNU/ml**.

1.15 Resumen resultados de seguridad

El análisis de seguridad se realizó en la población ITT que incluyó 58 pacientes. Se documentó 1 reacción adversa local, moderada que apareció 24 h después de la administración del prick- test dosis respuesta de *Dg*. La reacción desapareció con la

administración de corticoides y fue probablemente inducida por el hecho de realizar la prueba en época de alta polinosis.

La administración de los 5 extractos alergénicos de gramíneas con prick- test dosis respuesta (concentraciones 0,01 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1 mg/ml y 10 mg/ml) es por tanto segura aunque se recomienda fuera del periodo de polinosis tal como indican las Guías Nórdicas.