

---

**Protocolo de estudio observacional no intervencionista  
Non-interventional Observational Study**

**Código (Spanish ID): ALK-SLI-2013-01  
ALK ID: NI-SU-X-02**

**Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual**

**A non-interventional observational retrospective study for the study of the risk factors associated to the adverse events occurred by the administration of allergen specific immunotherapy administered by sublingual route**

---

Product/Producto: SLITone<sup>ULTRA</sup>®

Development phase/Fase: Non-interventional study /  
Retrospectivo Observacional (EPA-OD)

Sponsor: ALK-Abelló, S.A.  
Fernando de la Torre MD  
Medical Advisor  
Miguel Fleta 19  
28037 Madrid  
+34 913276100

Status/Versión: V2.0 final

Date/Fecha: 25-Nov-2013

---

**Confidencial/Confidential**

Propiedad de ALK-Abelló, S.A.

El contenido del presente documento no podrá ser usado, divulgado, publicado o revelado de cualquier otra manera sin el consentimiento escrito de ALK-Abelló, S.A.

Property of ALK-Abelló, S.A.

May not be used, divulged, published or otherwise disclosed without the written consent of ALK-Abelló, S.A.

---

## Approval of Final Protocol – ALK

Código/Study ID	ALK-SLI-2013-01 / NI-SU-X-02
Título /Title	<p>Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual</p> <p>A non-interventional observational retrospective study for the study of the risk factors associated to the adverse events occurred by the administration of allergen specific immunotherapy administered by sublingual route</p>
Promotor/Sponsor	ALK-Abelló, S.A. (España)

### *Investigator coordinator*

*Nombre*

*Cargo*

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Date

### *Medical Responsible Person:*

*Fernando de la Torre MD*

*Medical Advisor*

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Date

### *Pharmacovigilance:*

*Begoña Gandarias*

*Head of Pharmacovigilance*

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Date

## Índice

<b>Approval of Final Protocol – ALK</b> .....	<b>2</b>
<b>Índice</b> .....	<b>3</b>
<b>Apéndices</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Protocol Synopsis (Regular: English, <i>Italic: Spanish</i>)</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Flow Chart</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Introducción</b> .....	<b>10</b>
3.1. Justificación del estudio .....	10
<b>4 Objetivos</b> .....	<b>11</b>
<b>5 Plan de Investigación</b> .....	<b>12</b>
5.1. Diseño del estudio .....	12
5.2. Calendario del estudio .....	12
5.3. Discusión del diseño .....	12
5.4. Población en estudio .....	12
5.4.1. Criterios de selección .....	12
5.4.2. Retirada de pacientes .....	13
5.5. Tratamientos.....	13
5.5.1. Producto .....	13
5.5.2. Otras medicaciones .....	13
5.6. Esquema de visitas y variables de respuesta .....	14
<b>6 Acontecimientos Adversos</b> .....	<b>15</b>
6.1. Definiciones .....	15
6.1.1 Definiciones de Acontecimiento Adverso (AEs) .....	15
6.1.2 Acontecimiento Adverso Grave.....	15
6.1.3 Valoración de los Acontecimientos Adversos.....	16
6.2. Recogida, registro y Comunicación de Acontecimientos Adversos .....	17
6.2.1. Acontecimientos Adversos tras la finalización del estudio.....	18
6.4. Embarazo .....	18
6.5. Sobredosis, abuso y mal uso del producto.....	18
<b>7 Manejo de Datos</b> .....	<b>19</b>
Recogida de Datos .....	19
Proceso de Datos .....	19
<b>8 Metodología estadística</b> .....	<b>20</b>
8.1. Tamaño muestral.....	20
8.3. Análisis de Seguridad .....	21
8.4. Datos ausentes.....	21
<b>9 Procedimientos e Instrucciones</b> .....	<b>22</b>
9.1. Personas de contacto .....	22
9.1.1 Registro de Datos y Conservación de Documentos .....	22
9.2. Enmiendas al protocolo .....	22
9.3. Confidencialidad y Divulgación de Datos .....	23
9.4. Interrupción del estudio.....	23
9.5. Buenas Prácticas de Farmacoepidemiología .....	23
9.6. Aspectos Éticos .....	23
9.6.1. Comités Éticos/Autoridades Sanitarias/Protección de Datos .....	23
9.6.2. Consentimiento Informado.....	23

9.6.3. Auditoría e Inspecciones.....	24
<b>10 Informe de Resultados .....</b>	<b>25</b>
10.1. Informe del Estudio.....	25
10.2. Publicación de Resultados.....	25
<b>11 Reference List.....</b>	<b>26</b>

## Apéndices

Apéndice 1: Compromiso del Investigador

Apéndice 2a: Hoja de Información (adultos)

Apéndice 2b: Hoja de información (menores de edad)

Apéndice 2c: Hoja de Información (Representante)

Apéndice 3: Investigadores participantes

Apéndice 4: Cuaderno de Recogida de Datos

Apéndice 5: Formulario de Acontecimientos Adversos

Apéndice 6: Formulario de Acontecimientos Adversos Graves

## 1. Protocol Synopsis (Regular: English, *Italic: Spanish*)

**Title:** A non-interventional observational retrospective study for the study of the risk factors associated to the related to treatment adverse events occurred by the administration of allergen specific immunotherapy administered by sublingual route

*Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual*

**Código/Study ID:** ALK-SLI-2013-01 / NI-SU-X-02

**Development phase:** Non-interventional study / *Retrospectivo Observacional (EPA-OD)*.

**Rationale:** This study aims to obtain information about the possible risk factors with influence on the tolerability of the allergen specific immunotherapy by sublingual route (SLITone<sup>ULTRA®</sup>) in a real life setting.

*Este estudio está dirigido a conocer los posibles factores de riesgo asociados con influencia en la tolerabilidad de la inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual (SLITone<sup>ULTRA®</sup>) en condiciones de práctica clínica real.*

**Primary Objective:** To try of determining, in a real-life setting, the possible risk factors –associated to the patients or to the allergen extract- that may influence on the appearance of related to treatment adverse events occurred by the administration of SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

*Tratar de determinar, en condiciones de práctica clínica habitual, qué factores de riesgo, bien asociados al paciente, bien asociados al extracto alérgico, pueden influir en la aparición de reacciones adversas como consecuencia de la administración de SLITone<sup>ULTRA®</sup>.*

**Secondary Objective(s):** Level of satisfaction and adherence to the treatment  
*Nivel de satisfacción y grado de adherencia al tratamiento*

**Study design:**

A non-interventional, observational, retrospective, multi-centre, open-label study.

The study will include 20 investigators with 10 patients each into the study. Overall, there are 200 patients to be included.

*Estudio observacional retrospectivo (EPA-OD)*

*El estudio incluirá 20 investigadores incluyendo cada uno 10 pacientes, lo que hace un total de 200 pacientes en el estudio.*

**Study population:**

The patients to be enrolled in the study should meet at the following criteria.

## Inclusion criteria

1. Patients diagnosed of allergic rhinoconjunctivitis with/without mild to moderate allergic asthma by allergic sensitization to: grass, *Olea*, or House Dust Mites (*D. pteronyssinus/D. farinae*)
2. *Allergic sensitization diagnosed by cutaneous test (skin prick-test \_SPT-) and/or specific IgE according to the common clinical routine of each investigator.*
3. *Patients treated with SLITone<sup>ULTRA®</sup> for at least 3 months previously to his/her inclusion in the study*
4. Patients able to understand and answer on his/her own the questionnaires used in the study
5. Patients above 5 years of age, according to the clinical routine of each investigator
6. Patients that give their consent in writing to participate in the study. In case of patients between 12-17 years old the representative's consent should accompany the own patient's consent and in patients < 12 years old the consent will be obtained from the patient representative.

## Exclusion criteria

1. Patients who are participating in any clinical trial or clinical study

*Los pacientes incluidos en el estudio deberán cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:*

*Criterios de inclusión*

1. *Pacientes diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma alérgica de leve a moderado por sensibilización a: gramíneas, Olea, o ácaros (D. pteronyssinus/D. farinae).*
2. *Sensibilización alérgica diagnosticada por prueba cutánea (skin prick-test –SPT-) y/ o IgE específica, de acuerdo a la práctica clínica de investigador.*
3. *Pacientes que han sido tratados con SLITone<sup>ULTRA®</sup> al menos durante los 3 meses previos a su inclusión en el estudio.*
4. *Pacientes con capacidad para responder a los cuestionarios incluidos en el estudio.*
5. *Pacientes mayores de 5 años, de acuerdo a la práctica habitual de cada grupo clínico.*
6. *Pacientes que den su consentimiento a participar en el estudio por escrito. En el caso de pacientes entre 12-17 años además del consentimiento del representante se obtendrá también el del propio paciente. En < 12 años solo el del representante.*

*Criterios de exclusión*

1. *Pacientes que estén participando en cualquier tipo de estudio o ensayo clínico.*

**Assessments:**

Demographic and clinical characteristics of patients, as well as the data on SLITone<sup>ULTRA®</sup> (allergen, dose, phase of treatment).

*Se recogerá toda la información referente a las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como las referentes al producto en investigación (SLITone<sup>ULTRA®</sup>: dose, allergen, phase of treatment).*

**Product:**

SLITone<sup>ULTRA®</sup> is a biologically standardized allergen product supplied in single-dose containers containing 50, 150 and 300 SRU standardized extract.

Treatment schedule for the allergens included in the study:

Initial treatment: 50 SRU/day during 5 days followed by 150 SRU/day during 5 days.

Maintenance treatment: 300 SRU/day

*SLITone<sup>ULTRA</sup>® es un producto alergénico estandarizado biológicamente que se presenta en envases monodosis de 50, 150 y 300 SRU de extracto estandarizado.*

*Esquema de tratamiento para los alérgenos incluidos en el estudio:*

*Iniciación: 50 SRU/día durante 5 días seguidos por 150 SRU/día durante 5 días.*

*Mantenimiento: 300 SRU/día*

**Country:**

Spain

**Study schedule:**

Being a retrospective study, all the data corresponding to one patient will be simultaneously included in the data base

Planned first patient: *May 2014*

Planned last patient: *May 2014*

End of study is defined as database closure: *Sept 2014*

*Siendo un estudio retrospectivo, todos los datos correspondientes a cada paciente serán incluidos simultáneamente en la base de datos*

*Primer paciente, (planeado): *Mayo 2014**

*Último paciente (planeado) *Mayo 2014**

*Cierre base de datos : *Sept. 2014**

## 2 Flow Chart

Being a retrospective study, and taking into account the necessary times for approval, investigators meeting and creation of data base, the data corresponding to every patients for each investigator will be included during 1 month (planned: May).

The next month (planned: June) will be used for depuration of the database and conciliation of the data base with Pharmacovigilance.

*Siendo un estudio retrospectivo, y teniendo en cuenta los plazos necesarios para la aprobación del estudio, reunión de investigadores y creación de la base de datos, cada investigador dispondrá de 1 mes (previsto: Mayo) para la inclusión de los pacientes en la base de datos.*

*El siguiente mes (planeado: Junio) será utilizado para la corrección de errores en la base de datos y conciliar la base de datos con Farmacovigilancia*

## 3 Introducción

### 3.1. Justificación del estudio

La inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual (SLIT) es un tratamiento que ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria (rinitis y/o asma alérgicos). Esta eficacia se ha podido demostrar mediante ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo tanto en niños como en adultos (1-5) así como en diferentes meta-análisis que han analizado este tratamiento tanto en la rinitis (6) como en el asma alérgicos (7). Además, es capaz de modificar el curso de la enfermedad alérgica, manteniendo su eficacia años después de interrumpido el tratamiento –efecto a largo plazo- (8) y de prevenir la aparición de asma en pacientes con rinitis alérgica (9). Las características inmunológicas por las que este tratamiento ha demostrado ser seguro y eficaz han sido revisadas en una reciente publicación en la que se establece con detalle el mecanismo de acción de esta forma de tratamiento (10).

En todos los estudios anteriormente citados, incluidos los meta-análisis se establece que se trata de un tratamiento seguro, incluso aunque el tratamiento se inicie por la dosis de mantenimiento (11). En el caso de SLITone<sup>ULTRA®</sup>, la seguridad del producto en su actual esquema de tratamiento con un extracto de gramíneas ha podido establecerse en comparación a otros esquemas de tratamiento (12). Sin embargo, es muy poco lo que se sabe sobre cuáles son los factores de riesgo que pueden influir, y en qué medida lo hacen, en la aparición de una reacción adversa.

Estos posibles factores de riesgo se pueden dividir en 3 grupos, según sean debidos a:

1. Paciente: edad, sexo, grado de exposición alérgica.
2. Enfermedad: severidad de la enfermedad alérgica respiratoria, presencia de asma, polisensibilización, tiempo de evolución de la enfermedad.
3. Extracto administrado: fase de tratamiento, alérgeno, dosis.

Por tanto, de acuerdo a lo anteriormente expuesto, se plantea el presente estudio con el fin de poder determinar qué factores influyen, y en qué medida lo hacen, en la aparición de una reacción adversa tras la administración del tratamiento con SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

## 4 Objetivos

### Objetivo primario

Tratar de determinar, en condiciones de práctica clínica habitual, qué factores de riesgo, bien asociados al paciente bien asociados al extracto alergénico, pueden influir en la aparición de reacciones adversas como consecuencia de la administración de SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

### Objetivos secundarios

Conocer el grado de adherencia al tratamiento.

Conocer el grado de satisfacción de los pacientes mediante cuestionarios específicos.

## 5 Plan de Investigación

### 5.1. Diseño del estudio

No intervencionista, observacional, retrospectivo, multicéntrico.

Clasificación solicitada a la AEMPS: EPA-OD.

Cada investigador deberá incluir 10 pacientes que hayan completado, al menos, 3 meses de tratamiento con SLITone<sup>ULTRA</sup>®. Para evitar sesgos en la selección de los pacientes, los pacientes se incluirán de forma consecutiva según acudan a revisión.

### 5.2. Calendario del estudio

*Siendo un estudio retrospectivo, todos los datos correspondientes a cada paciente serán incluidos simultáneamente en la base de datos*

Primer paciente, (planeado): *Mayo 2014*

Último paciente (planeado) *Mayo 2014*

Cierre base de datos : *Sept. 2014*

### 5.3. Discusión del diseño

Se trata de un estudio no intervencionista con el fin de poder valorar los posibles factores de riesgo en condiciones de práctica clínica habitual, con pacientes en tratamiento de acuerdo al criterio clínico de cada investigador.

Dados los objetivos del estudio no se considera necesario la inclusión de grupo control.

Para evitar sesgos en la selección de los pacientes, los pacientes se incluirán de forma consecutiva según acudan a revisión.

### 5.4. Población en estudio

En total 200 pacientes (tanto adultos como niños  $\geq 5$  años, de acuerdo a la práctica habitual en la administración de la SLIT) serán incluidos en el estudio.

#### 5.4.1. Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma alérgica de leve a moderado por sensibilización a: gramíneas, Olea, o ácaros (*D. pteronyssinus/D. farinae*).

2. Sensibilización alérgica diagnosticada por prueba cutánea (skin prick-test –SPT-) y/ o IgE específica, de acuerdo a la práctica clínica de investigador.
3. Pacientes que han sido tratados con SLITone<sup>ULTRA®</sup> al menos durante los 3 meses previos a su inclusión en el estudio.
4. Pacientes con capacidad para responder a los cuestionarios incluidos en el estudio.
5. Pacientes mayores de 5 años, de acuerdo a la práctica habitual de cada grupo clínico.
6. Pacientes que den su consentimiento a participar en el estudio por escrito. En el caso de pacientes entre 12-17 años además del consentimiento del representante se obtendrá también el del propio paciente. En < 12 años solo el del representante.

#### Criterios de exclusión

1. Pacientes que estén participando en cualquier tipo de estudio o ensayo clínico.

#### 5.4.2. Retirada de pacientes

Al ser un estudio retrospectivo, el paciente será informado de que podrá retirar su consentimiento a participar en cualquier momento. En ese mismo momento sus datos serán eliminados de la base de datos

### 5.5. Tratamientos

#### 5.5.1. Producto

SLITone<sup>ULTRA®</sup> es un producto alérgico estandarizado biológicamente que se presenta en envases monodosis de 50, 150 y 300 SRU de extracto estandarizado.

Esquema de tratamiento para los alérgenos incluidos en el estudio:

Iniciación: 50 SRU/día durante 5 días seguidos por 150 SRU/día durante 5 días.

Mantenimiento: 300 SRU/día

Para el presente estudio, el ingrediente activo de dicho extracto podrá ser de pólenes (gramíneas 100%, olivo 100% o gramíneas + *Olea europea*), ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* o *D. pteronyssinus* + *D. farinae*).

#### 5.5.2. Otras medicaciones

Tratamiento concomitante con fármacos anti-alérgicos como corticoides o antihistamínicos) puede incrementar el nivel de tolerancia del paciente a la SLIT, por lo que se registrará su uso.

## 5.6. Esquema de visitas y variables de respuesta

Una vez el investigador haya obtenido el consentimiento informado del paciente para incluir sus datos, las variables a incluir por paciente serán

- Datos demográficos
  - Edad
  - Sexo
  - Residencia
- Datos clínicos
  - Tiempo de evolución de la enfermedad alérgica
  - Diagnóstico clínico (Rinitis, Asma)
  - Severidad de la enfermedad alérgica respiratoria
  - Monosensible o polisensible. En caso de ser paciente polisensible, especificar a qué alérgenos
  - Enfermedades concomitantes
  - Medicación concomitante
- Datos sobre el tratamiento
  - Composición
  - Tiempo de tratamiento con SLITone<sup>ULTRA</sup>®
  - Tolerabilidad: Acontecimientos Adversos (ver punto 6)
    - Descripción
    - Tipo (Local/Sistémica)
    - Duración (fecha inicio y finalización)
    - Tratamiento
    - Relación con el producto (Posible/Improbable)
    - Severidad (Leve/Moderado/Severo)
    - Fase tratamiento (Iniciación/Mantenimiento)
    - Dosis (50/150/300)
    - Cuando ocurrió (Inmediata/Tardía)
    - Recurrencia
    - Pretratamiento en caso de acontecimientos recurrentes
- Valoración global de la tolerancia
- Grado de cumplimiento (Test Morisky Green)
- Grado de satisfacción (SATMED-Q9)

## 6 Acontecimientos Adversos

### 6.1. Definiciones

#### 6.1.1 Definiciones de Acontecimiento Adverso (AEs) y Reacción Adversa (RA)

AEs se definen de acuerdo al *documento* al Real Decreto 1344/2007, de 11 de Octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (13)

Un AE es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación con dicho tratamiento.

AE también incluye consecuencias clínicas adversas asociadas con el producto utilizado fuera de los términos de su ficha técnica u otras condiciones establecidas por la promoción y uso del producto (incluyendo la prescripción de dosis superiores a las recomendadas).

Un AE puede por ello ser un signo desfavorable y no intencionado (incluyendo, por ejemplo, un hallazgo anormal de laboratorio) síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento, esté o no relacionado con dicho producto.

Una RA se define como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Este término incluye todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas del de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.

Error de Medicación: fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasiona o puede ocasionar un daño en el paciente. Los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente serán considerados a efectos de su notificación como reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo terapéutico por omisión de un tratamiento.

#### 6.1.2 Acontecimiento Adverso Grave

Un AE grave o Reacción Adversa (RA) grave es cualquier AE o RA que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exila la hospitalización del paciente o la prolongación de de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren

importantes desde el punto de vista médico aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores. Se tratarán también como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infecciosos a través de un medicamento..

AE no grave – es cualquier AE no incluido en la definición anterior de AE grave.

### 6.1.3 Valoración de los Acontecimientos Adversos

#### Severidad

La severidad de un AE será valorada por el investigador de acuerdo a las siguientes definiciones:

- *Leve*: Síntomas pasajeros; no afectan a las actividades diarias del sujeto.
- *Moderado*: Síntomas apreciables; afectan de manera moderada a las actividades diarias del sujeto.
- *Severo*: Afecta de manera considerable a las actividades diarias del sujeto; inaceptable

#### Causalidad

Un AE no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento, mientras que una RA implica una relación causal, es decir, una relación que no puede ser obviada. La relación causal entre un AE o un AE grave y el tratamiento será valorada por el investigador de acuerdo a los siguientes términos:

*Posible*: Es concebible una relación de causalidad y no puede ser descartada

*Improbable*: Está probablemente relacionado con una causa diferente a las del producto medicinal

Un AE se considera relacionado con el uso del producto cuando la valoración de causalidad es posible. Los considerados como improbables se considerarán que no tienen relación con el producto.

#### Resolución

La resolución de un AE o AE grave será valorado por el investigador de acuerdo a las siguientes definiciones:

*Recuperado*: Completamente recuperado o cuando, gracias a un tratamiento médico o una intervención quirúrgica, el estado del paciente ha vuelto al nivel observado en la primera actividad relacionada con el estudio, tras la firma del consentimiento informado.

*Recuperado con secuelas:* Como consecuencia de un AE, el sujeto sufre una invalidez o incapacidad permanente o importante (p. ej. quedarse ciego, sordo, parálítico). Cualquier AA recuperado con secuelas debe ser clasificado como un AE grave.

*No recuperado:* el paciente no ha mejorado y los síntomas permanecen sin cambios al finalizar el estudio

*Muerte:* el acontecimiento acarrea la muerte del sujeto

*Desconocido:* la condición del paciente es desconocida. Este término sólo debería usarse cuando no fuera posible otra definición, por ejemplo, por haber perdido al paciente durante el seguimiento

## **6.2. Recogida, registro y Comunicación de Acontecimientos Adversos**

La información acerca de los AEs al medicamento, tanto si son comunicados por el paciente como si son descubiertos por el investigador, serán recogidos y registrados en las hojas de recogida de información, debiéndose hacer de todas ellos un completo seguimiento.

La información acerca de las AE graves será recogida en los formularios específicos para estos casos.

El investigador deberá notificar cualquier AE grave que se produzca a ALK-ABELLÓ dentro de las 24 horas siguientes a que tenga conocimiento de la misma.

La información debe ser enviada por fax a ALK-ABELLÓ, a la atención del Departamento Médico, Servicio de Farmacovigilancia, ALK-Abelló S.A.

Fax Nº: 91 327 61 28      Tfno: 647301760

Una vez recibida, se procederá a recabar todos los datos de la reacción para proceder al análisis del AE grave y posterior comunicación a las Autoridades Sanitarias involucradas en el estudio y a los Comités Éticos que aprobaron el protocolo, en los plazos que establece la legislación.

Todos los acontecimientos que cumplan la definición de AE deben ser recogidos y notificados desde que el paciente firme el consentimiento informado para participar en el estudio, completando el informe de AE. Aquellos clasificados como graves, deben ser notificados como tal.

Los AEs, ya sean observados por el investigador o por el paciente deben ser recogidos por el investigador y ser evaluados en el CRF. En el caso de los graves se completará el documento asignado para ello.

### **6.2.1. Acontecimientos Adversos tras la finalización del estudio**

Los AEs que ocurran tras finalizar el seguimiento de los pacientes y que el investigador considere relacionados con el tratamiento, serán comunicados a ALK bien a través de los canales de comunicación espontánea o usando el nº de fax citado anteriormente.

### **6.3. Seguimiento de Acontecimientos Adversos Graves**

Todos los AEs clasificados como graves se deben seguir hasta que el resultado sea “recuperado”, “recuperado con secuelas”, “muerte” y hasta que todas las consultas queden resueltas.

En el caso de estados crónicos y cáncer, el seguimiento hasta recuperado”, “recuperado con secuelas” o “muerte” no es necesario. Después de que el sujeto complete el estudio, estos casos pueden archivar como “no resueltos”.

Los investigadores deben remitir la información de seguimiento de los AE graves a ALK dentro de los 5 días naturales siguientes a la obtención de la información.

### **6.4. Embarazo**

Al ser un estudio retrospectivo no ha lugar este apartado

### **6.5. Sobredosis, abuso y mal uso del producto**

Si se ingieren dosis superiores a las recomendadas, ya sea intencionadamente o no, el riesgo de AEs se incrementa. Esto incluye el riesgo de reacciones alérgicas sistémicas o reacciones locales graves.

Se define sobredosis como cualquier dosis (acumulativa) administrada en un solo día que exceda la dosis prevista, independientemente si la dosis ha causado o no algún AEs.

Los casos de sobredosis deben ser notificados como AEs mediante el formulario de AEs del CRD. Se utilizará la terminología: “sobredosis accidental” o “sobredosis intencional” como términos descriptivos, y se indicará si el incidente está relacionado con otros síntomas observados o experimentados o eventos. Si un evento se clasifica como AAG, se notificará como tal. El abuso y el mal uso del producto se notificarán de la misma manera en el formulario descrito, utilizando los términos descriptivos “abuso del producto” o “mal uso del producto”, respectivamente.

## 7 Manejo de Datos

### Recogida de Datos

La recogida de datos se realizará mediante una base de datos incluida en una página de seguridad https. Cada investigador será instruido en el acceso y cumplimentación de los datos. Para acceder a ella, cada investigador dispondrá de un código de acceso individual, de forma que sólo él y la CRO responsable de la gestión de datos podrán acceder a los datos de cada paciente.

Una vez identificado un paciente susceptible de ser incluido en el mismo, se le entregará la Hoja de Información correspondiente y se explicará al paciente en qué consiste el estudio, se le invitará a participar en el mismo y, en caso de que acepte, se le pedirá la firma del consentimiento. La hoja de consentimiento firmada será guardada en un sitio seguro por el investigador. A continuación, el investigador deberá asignarle un código, según el orden de inclusión en el estudio. Por ejemplo, al primer paciente incluido se le asignará el código 01, al segundo paciente el código 02 y así sucesivamente. El código del paciente estará formado por 4 dígitos: los dos últimos correspondientes al orden de inclusión según lo que acabamos de indicar, y los 2 primeros correspondientes al código de centro.

### Proceso de Datos

La información introducida en la base de datos será controlada sistemáticamente por el personal de gestión de datos. Las inconsistencias se enviarán al investigador mediante un formulario de consulta. Este formulario debe ser firmado por el investigador y devuelto ALK-Abelló, S.A.

Los AEs y las enfermedades concomitantes serán codificados mediante MedDRA (versión vigente en el momento de la codificación).

Cuando la base de datos sea declarada completa se considerará cerrada. Debe haber disponible una versión de esta base de datos en inglés. Nótese que las descripciones de los AEs (descripciones literales) estarán en el idioma local y deben ser traducidos al inglés.

Biometrics Medical Writing perteneciente al Global Clinical Development, ALK, debe recibir una copia de la base de datos final, incluyendo los términos codificados según MedDRA.

## 8 Metodología estadística

### 8.1. Tamaño muestral

Basándonos en estudios previos (18) esperamos encontrar AEs en un 53% de los pacientes. Teniendo en cuenta esto, esperamos que el porcentaje de pacientes con AEs en pacientes con factores de riesgo sea de un 61%, mientras que en los pacientes sin factores de riesgo sea de un 50%.

Se ha calculado que el número de pacientes necesario para encontrar diferencias con estos porcentajes, mediante una prueba bilateral con un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%, asumiendo un 10% de datos no válidos es de 196 pacientes. El cálculo se ha realizado considerando que la comparación entre grupos se realizará mediante regresión logística.

### 8.2. Análisis estadístico

#### Análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo para todos los datos recogidos en el CRD. Para las variables continuas se presentaran los descriptivos de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, mediana, percentiles 25% y 75% y valores mínimo y máximo. Para las variables categóricas se presentaran las frecuencias y los porcentajes.

#### Análisis bivalente

Cuando sea de interés para responder los objetivos del estudio se evaluará la relación entre variables:

- Para dos variables categóricas se presentarán tablas de contingencia con la frecuencia en cada categoría y el porcentaje por columnas. Para evaluar la posible asociación se realizarán pruebas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher y se presentará el p-valor resultante.
- Para variables continuas con categóricas se presentarán los estadísticos descriptivos por grupos. Para evaluar la posible asociación se realizarán pruebas de T-test, ANOVA o pruebas no paramétricas de Wilcoxon o Kruskal-Wallis.
- Para dos variables continuas se presentará la correlación de Pearson o Spearman, así como su p-valor resultante.

### **Análisis multivariante**

Cuando sea de interés para responder los objetivos del estudio, se realizarán análisis multivariantes (Modelos lineales generalizados, ...).

### **Análisis del objetivo principal**

La variable principal es la presencia o no de acontecimientos adversos, y el objetivo es evaluar los posibles factores de riesgo asociados.

Primero se evaluará la relación bivariante entre los acontecimientos adversos y cada uno de los posibles factores de riesgo, para ellos se ajustará un modelo de regresión logística para cada uno.

Una vez evaluada la relación bivariante se seleccionarán los factores de riesgo con una asociación significativa con la presencia de AEs. Se ajustará un modelo de regresión logística multivariante con todos los factores de riesgo significativos con sus posibles interacciones. El modelo final contendrá aquellos factores e interacciones que sean significativos.

### **8.3. Análisis de Seguridad**

Los AEs se presentarán en listados y/o tablas con estadísticas descriptivas.

Los listados se presentarán de forma global y por distintos subgrupos, como gravedad, severidad y relación con el tratamiento.

### **8.4. Datos ausentes**

Manejo de los datos ausentes será descrito en el plan de análisis estadístico.

## 9 Procedimientos e Instrucciones

### 9.1. Personas de contacto

	Persona	Centro	Teléfono
Promotor	Fernando de la Torre	Medical Advisor ALK-Abelló, S.A.	670627020
Investigador coordinador			

#### 9.1.1 Registro de Datos y Conservación de Documentos

Los datos de los pacientes recogidos en los cuestionarios durante el estudio serán anónimos y los pacientes se identificarán por un código. Si, como excepción, fuera necesario identificar al paciente por razones de seguridad o regulatorias, ALK-Abelló, S.A. y el investigador están obligados a mantener la confidencialidad de la información.

Los investigadores deben mantener los documentos fuente de cada paciente en el estudio (por ejemplo, todos los datos demográficos y la información clínica).

ALK-Abelló, S.A. es responsable del archivo central y de asegurar el adecuado almacenamiento y recuperación de todo el material relacionado con el estudio (por ejemplo, protocolo o cuestionarios originales). Se debe crear un índice para identificar correctamente todo el contenido archivado y su localización, así como del material que por su naturaleza no se conserve en el estudio. El acceso al archivo será restringido a personal autorizado.

El archivo debe mantenerse al menos durante cinco años después del informe final o de la primera publicación de los resultados del estudio, lo que ocurra primero.

### 9.2. Enmiendas al protocolo

Las desviaciones significativas del protocolo deben ser documentadas por escrito. Cualquier cambio realizado después del análisis de los datos debe ser documentado, así como su justificación.

### 9.3. Confidencialidad y Divulgación de Datos

El investigador se compromete a mantener toda la información proporcionada por ALK-Abelló, S.A., en estricta confidencialidad y solicita confidencialidad similar a su personal y al CEIC (si aplica).

### 9.4. Interrupción del estudio

ALK-Abelló, S.A. se reserva el derecho de interrumpir este estudio bajo las condiciones especificadas en el Acuerdo del estudio.

### 9.5. Buenas Prácticas de Farmacoepidemiología

Al ser un estudio observacional no se aplican las normas de Buena Práctica Clínica (14). El estudio debe llevarse a cabo de acuerdo al protocolo establecido y siguiendo los SOPs establecidos por el promotor para la realización de este tipo de estudio. El estudio se guiará por las directrices de Good Pharmacoepidemiology Practice (GPP) elaboradas por la International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) (15), la Declaración de Helsinki (1964, incluyendo enmiendas y aclaraciones posteriores) (16), Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI (17) así como, de forma fundamental, por la legislación actualmente vigente en España (13). Por las características del producto, no es obligatorio introducir el estudio en el registro de la UE.

### 9.6. Aspectos Éticos

#### 9.6.1. Comités Éticos/Autoridades Sanitarias/Protección de Datos

En cumplimiento con la legislación vigente, el estudio será enviado para su clasificación a la Agencia Española del Medicamento, en base a las "Directrices sobre estudios de post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano" (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre).

De acuerdo a su clasificación, el estudio se remitirá a los Comités Éticos o Autonómicos de los centros implicados y a las Autoridades de las Comunidades Autónomas en las que se llevará a cabo el estudio para su evaluación, de acuerdo a la normativa existente en cada Comunidad.

#### 9.6.2. Consentimiento Informado

A todos los pacientes se les solicitará su consentimiento a participar en el estudio, el cual deberán dar, si aceptan, por escrito.

Es responsabilidad obtener el consentimiento de los pacientes (padres/representantes en caso de menores de edad) por escrito. El paciente, padre/representante firmará y fechará la hoja de consentimiento antes de su inclusión en el estudio. El investigador debe explicar a cada paciente o padre/representante la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración estimada, los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que éste le pueda suponer. Cada uno de los participantes o padre/representante debe ser advertido de que su participación en el estudio es voluntaria y de que puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico que le trata.

En caso de una enmienda al protocolo que pudiera afectar directamente a la participación del paciente en el estudio, el paciente, padre/representante deberán proporcionar un nuevo consentimiento por escrito, indicando que consiente de nuevo en participar en el estudio.

### **9.6.3. Auditoría e Inspecciones**

Cada investigador será responsable de la calidad y veracidad de los datos. Todos los documentos relativos al estudio estarán archivados adecuadamente y dispuestos para su auditoría o inspección, bien sea interna o de las autoridades correspondientes.

## 10 Informe de Resultados

### 10.1. Informe del Estudio

Los datos serán registrados en un informe de estudio. Este informe resumirá de forma precisa y completa los objetivos del estudio, métodos, resultados y su interpretación. Antes de que sea definitivo Farmacovigilancia revisará la conclusión sobre seguridad. Esta revisión será documentada en una plantilla para el control de calidad. El informe final de estudio se enviará al Head of Medical Writing de Biometrics Medical Writing en Global Clinical Development, para su revisión.

Todos los investigadores participantes recibirán el informe del estudio.

El informe final será firmado por las siguientes personas:

[Investigador coordinador](#)

Dr. Fernando de la Torre Martínez

Alk Abelló

C/Miquel Fleita 19

28037 Madrid

### 10.2. Publicación de Resultados

Los datos son propiedad de ALK-Abelló, S.A.

Cualquier presentación formal o publicación de los datos de este estudio se considerará como un publicación conjunta del investigador y del personal apropiado de ALK-Abelló, S.A. La autoría se determinará de mutuo acuerdo.

Los investigadores participantes en un estudio multicéntrico se comprometen a no presentar los datos recogidos en un solo centro de estudio o un pequeño grupo de centros, antes de la publicación completa, a menos que haya un acuerdo formal con el resto de investigadores y ALK-Abelló, S.A..

ALK deberá recibir copias de cualquier comunicación antes de su publicación (por lo menos 15 días hábiles para la presentación de abstract o para presentaciones orales y 45 días hábiles para la publicación en revistas). ALK revisará el material, evitando así las posibles discrepancias con los datos presentados a las autoridades sanitarias, verificará que la información confidencial no se divulgue de forma inadvertida y proporcionará toda información adicional pertinente.

## 11 Reference List

1. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N et al. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999;54:968-73
2. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:842-9
3. Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004;59:1285-93
4. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 2006;61:1177-83.
5. Moreno-Ancillo A, Moreno C, Ojeda P, Domínguez C, Barasona MJ et al. Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without up dosing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:399-405
6. Wilson DR, Torres-Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12
7. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *CHEST* 2008;133:599-609
8. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-10
9. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7
10. Novak N, Bieber T, Allem J-P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:733-9
11. Rodríguez F, Boquete M, Ibáñez MD, de la Torre-Martínez F, Tabar AI: Once daily sublingual immunotherapy without up dosing. A new treatment schedule. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:321-6
12. Nittner-Marszalska M, Fayoux E, Chartier A, Strodl Andersen J, Kuna P. Sublingual Solution for immunotherapy: comparison of three different up-dosing schedules. *Revue française d'allergologie* 2013;53:65-72
13. Real Decreto 1344/2007, de 11 de Octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
14. European Parliament and the Council. Directive 2001/20/EC on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to

the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. 2001

15. The International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). Good Pharmacoepidemiology Practice. 2007.
16. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the WMA General Assembly in Helsinki (1964) and amended by the WMA General Assembly in Tokyo (1975), Venice (1983), Hong Kong (1989), Somerset West, South Africa (1996), and Edinburgh (2000), and clarified by the WMA General Assembly in Washington (2002), Tokyo (2004) and Seoul (2008); 2008.
17. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Management and reporting of adverse reaction to medicinal products. EMA/873138/2011.

## APÉNDICE 1: COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Dr:

Centro:

Acepto ser el Investigador coordinador del estudio código NI-SU-X-02 y titulado: **Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual**

Mis responsabilidades como tal serán:

- Firmar el protocolo y cualquier modificación que del mismo se efectúe.
- Responsabilizarme en la elaboración del informe final.
- Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con los demás investigadores.
- No firmar ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio ni comprometerme a no difundir los resultados del estudio
- Evitar poner en riesgo la integridad del estudio, mediante publicación de resultados parciales por parte de un investigador o centro.
- Obtener el consentimiento informado de los sujetos que incluya en el estudio.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.
- Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto.
- Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados ante la comunidad científica y profesional.
- Informar de mi participación en el estudio a los responsables de la dirección del centro al que pertenezco.

En ..... a ..... de ..... de 20..

Dr:

Firma: \_\_\_\_\_

---

## APÉNDICE 2a: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (ADULTOS)

**Código del estudio:** ALK-SLI-2013-01

**Título del estudio:** Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual

### Información

Usted ha sido diagnosticado por su alergólogo de enfermedad alérgica respiratoria (rinitis y/o asma alérgica) debido a sensibilización a pólenes, hongos o ácaros, según se le haya determinado. Para el tratamiento de su enfermedad, además de los medicamentos necesarios para el control de sus síntomas, le ha sido prescrito un producto de inmunoterapia llamado SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

Si usted ha estado tomando este medicamento al menos en los 3 meses previos a esta visita, el investigador le solicita autorización para poder utilizar los datos relativos a su enfermedad y al tratamiento citado anteriormente, especialmente si usted ha sufrido algún tipo de reacción adversa como consecuencia del tratamiento con SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

El objetivo de este estudio, en el que queremos incluir a un total de 200 pacientes, es conocer si existe algún factor de riesgo que haga que usted haya sufrido alguna reacción adversa, con el fin de poder prevenirlas en los nuevos pacientes que reciban su mismo tratamiento.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y por las autoridades sanitarias pertinentes.

### Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirar el permiso a la utilización de sus datos, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

**Riesgos de la investigación para el paciente:** No existe ninguno, ya que los datos recogidos se han producido en el periodo de tratamiento previo a su revisión por el especialista.

### Participación Voluntaria

Es importante que sepa que su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y que puede retirar el permiso a la utilización de sus datos en cualquier momento, sin que ello implique el más mínimo deterioro en la relación médico-paciente ni perjuicio alguno en el tratamiento que debe recibir.

---

## Confidencialidad

Se mantendrá absoluta Confidencialidad respecto a su identificación y a la enfermedad que padece. Una vez que firme el consentimiento informado, autoriza al personal involucrado a acceder a los datos de su historia clínica, de forma que, de acuerdo a la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999, 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal), se pueda verificar la exactitud de todos los datos contenidos en el estudio concernientes a usted.

Los médicos e investigadores que participan en el estudio cobran una remuneración especial por trabajar en el presente estudio y que es acorde al trabajo que llevan a cabo.

Es importante que lea esta hoja con detenimiento y que formule cuantas preguntas desee, con el fin de poder aclarar todas las dudas respecto al estudio y su participación en el mismo. No es necesario que conteste inmediatamente. Piénselo, consulte con quien considere oportuno y, cuando esté seguro de su decisión hágaselo saber al médico que le ha explicado el estudio. En caso de nuevas dudas puede ponerse en contacto con:

Nombre del médico: .....
Número de teléfono: .....
Dirección (Hospital): .....

Si usted tiene más preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio hágaselo saber a su médico del estudio o si desea ponerse en contacto con un tercero imparcial, puede contactar también con el representante de pacientes de su hospital.

Se le entregará una copia firmada y fechada de este documento.

---

**HOJA DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO (ADULTOS)**

**Título:** Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual. **Código del estudio:** ALK-SLI-2013-01

Yo.....  
(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: .....  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha

Firma del participante

**Esta hoja se archivará en la historia clínica del paciente**

---

## APÉNDICE 2b: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (MENORES DE EDAD ≥ 12 años )

**Código del estudio:** ALK-SLI-2013-01

**Título del estudio:** Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual. **Código del estudio:** NI-SU-X-02

### Información

Has sido diagnosticado por tu alergólogo de enfermedad alérgica respiratoria (rinitis y/o asma alérgica) debido a sensibilización a pólenes, hongos o ácaros, según se haya determinado. Para el tratamiento de tu enfermedad, además de los medicamentos necesarios para reducir tus síntomas, te ha sido prescrito un producto de inmunoterapia llamado SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

Si has estado tomando este medicamento al menos en los 3 meses previos a esta visita, el investigador te pide tu autorización para poder utilizar los datos relativos a tu enfermedad y al tratamiento citado anteriormente, especialmente si has sufrido algún tipo de reacción adversa como consecuencia del tratamiento con SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

El objetivo de este estudio, en el que queremos incluir a un total de 200 pacientes, es conocer si existe algún factor de riesgo que haga que hayas sufrido alguna reacción adversa, con el fin de poder prevenirlas en los nuevos pacientes que reciban este mismo tratamiento.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y por las autoridades sanitarias pertinentes.

### Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- Puedes retirar el permiso a la utilización de tus datos, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

**Riesgos de la investigación para el paciente:** No existe ninguno, ya que los datos recogidos se han producido en el periodo de tratamiento previo a tu revisión por el especialista.

### Participación Voluntaria

Es importante que sepa que su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y que puedes retirar el permiso a la utilización de tus datos en cualquier momento, sin que ello implique el más mínimo deterioro en tu relación con el médico ni en la calidad del tratamiento para tu enfermedad alérgica.

---

## Confidencialidad

Se mantendrá absoluta Confidencialidad respecto a tu identificación y a la enfermedad que padeces. Una vez que firmes el consentimiento informado, autorizas al personal involucrado a acceder a los datos de tu historia clínica, de forma que, de acuerdo a la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999, 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal), se pueda verificar la exactitud de todos tus datos contenidos en el estudio.

Los médicos e investigadores que participan en el estudio cobran una remuneración especial por trabajar en el presente estudio y que es acorde al trabajo que llevan a cabo.

Es importante que leas esta hoja con detenimiento y que formules cuantas preguntas desees, con el fin de poder aclarar todas las dudas respecto al estudio y tu participación en el mismo. Al mismo tiempo que a ti, se le ha entregado una hoja de información a tus padres/tutores para que ellos también autoricen si lo creen oportuno, la inclusión de tus datos en el estudio. No es necesario que contestes inmediatamente. Piénsalo, consulta con quien consideres oportuno y, cuando estés seguro de su decisión se lo comunicas al médico que te ha explicado el estudio. En caso de nuevas dudas puede ponerse en contacto con:

Nombre del médico: .....
Número de teléfono: .....
Dirección (Hospital): .....

Si tienes más preguntas sobre tus derechos como participante en el estudio házselo saber a tu médico del estudio.

Se te entregará una copia firmada y fechada de este documento, así como de la que hayan firmado tu padre/madre o tutor.

---

**HOJA DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO (MENORES DE EDAD  $\geq$  12 años )**

**Título:** Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual. **Código del estudio:** ALK-SLI-2013-01

Yo.....  
(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: .....  
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha

Firma del participante

**Esta hoja se archivará en la historia clínica del paciente**

---

## **APÉNDICE 2c: HOJA DE INFORMACIÓN AL REPRESENTANTE (EN CASO DE PACIENTES MENORES DE EDAD < 12 AÑOS)**

**Código del estudio:** ALK-SLI-2013-01

**Título del estudio:** Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual

### **Información**

A su hija/o o representado se le ha sido diagnosticado por su alergólogo una enfermedad alérgica respiratoria (rinitis y/o asma alérgica) debido a sensibilización a pólenes, hongos o ácaros, según se le haya determinado. Para el tratamiento de la enfermedad, además de los medicamentos necesarios para el control de sus síntomas, se le ha sido prescrito un producto de inmunoterapia llamado SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

Si él o ella ha estado tomando este medicamento al menos en los 3 meses previos a esta visita, el investigador le solicita autorización para poder utilizar los datos relativos a su enfermedad y al tratamiento citado anteriormente, especialmente si ha sufrido algún tipo de reacción adversa como consecuencia del tratamiento con SLITone<sup>ULTRA®</sup>.

El objetivo de este estudio, en el que queremos incluir a un total de 200 pacientes, es conocer si existe algún factor de riesgo que haga que haya sufrido alguna reacción adversa, con el fin de poder prevenirlas en los nuevos pacientes que reciban el mismo tratamiento.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y por las autoridades sanitarias pertinentes.

### **Implicaciones para el paciente:**

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirar el permiso a la utilización de sus datos, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

**Riesgos de la investigación para el paciente:** No existe ninguno, ya que los datos recogidos se han producido en el periodo de tratamiento previo a su revisión por el especialista.

### **Participación Voluntaria**

Es importante que sepa que la participación de su hija/o o representado en el estudio es totalmente voluntaria, y que puede retirar el permiso a la utilización de sus datos en cualquier momento, sin que ello implique el más mínimo deterioro en la relación médico-paciente ni perjuicio alguno en el tratamiento que debe recibir.

---

## **Confidencialidad**

Se mantendrá absoluta Confidencialidad respecto a su identificación y a la enfermedad que padece. Una vez que firme el consentimiento informado, autoriza al personal involucrado a acceder a los datos de su historia clínica, de forma que, de acuerdo a la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999, 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal), se pueda verificar la exactitud de todos los datos contenidos en el estudio concernientes a usted.

Los médicos e investigadores que participan en el estudio cobran una remuneración especial por trabajar en el presente estudio y que es acorde al trabajo que llevan a cabo.

Es importante que lea esta hoja con detenimiento y que formule cuantas preguntas desee, con el fin de poder aclarar todas las dudas respecto al estudio y la participación de su hijo/a o representado en el mismo. No es necesario que conteste inmediatamente. Piénselo, consulte con quien considere oportuno y, cuando esté seguro de su decisión hágaselo saber al médico que le ha explicado el estudio. En caso de nuevas dudas puede ponerse en contacto con:

Nombre del médico: .....

Número de teléfono: .....

Dirección (Hospital): .....

Si usted tiene más preguntas sobre los derechos su hijo/a como participante en el estudio hágaselo saber a su médico del estudio o si desea ponerse en contacto con un tercero imparcial, puede contactar también con el representante de pacientes de su hospital.

Se le entregará una copia firmada y fechada de este documento.

---

**HOJA DE CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE PACIENTES MENORES DE EDAD < 12 AÑOS)**

**Título:** Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual. **Código del estudio:** ALK-SLI-2013-01

Yo.....  
(nombre y apellidos)

en calidad de .....  
(relación con el participante)

de.....  
(nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado  
He podido hacer preguntas sobre el estudio  
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas  
He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con: .....  
(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria  
Comprendo que puede retirarse del estudio:  
1º Cuando quiera  
2º Sin tener que dar explicaciones  
3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a.....  
(nombre del participante)

toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que.....  
(nombre del participante)  
participe en el estudio

Fecha

Firma del representante

---

**APÉNDICE 3: INVESTIGADORES PARTICIPANTES (provisional)**

INVESTIGADOR	CENTRO	PROVINCIA
EL-QUTOB LOPEZ,DAVID		
CALDERON FERNANDEZ,RAFAEL		
FATOU FLORES,ROSARIO		
MORENO, VICTORIA		
FERNANDEZ MOYA,LUIS		
BARCELO MUÑOZ,MANUEL		
ALCANTARA VILLAR,MANUEL		
SANCHEZ SALGUERO,CARLOS		
HERNANDEZ ARBEIZA,JAVIER		
DOMINGUEZ NOCHE,CARMEN		
COMA GONZALEZ, GERARDO		
PADIAL VILCHEZ,ANTONIA		
RECHE FRUTOS,MARTA		
RODRIGUEZ PEREZ,ELADIO		
MOURE GONZALEZ,JOSE DOMINGO		
ESCUDERO APESTEGUIA,ROSARIO		
PAU CASANOVAS,LEOPOLDO		
PASCUAL MIRAVALLS,MARIA JOSE		
OEHLING,ALBERT GUNTHER		
MORAL DE GREGORIO,ANGEL J.		
SANCHEZ PALLA,PILAR		
ROBIRA, NURIA		
RODRIGUEZ DOMINGUEZ,BENITO		

---

## APÉNDICE 4: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

### Estudio retrospectivo observacional para el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas tras la administración de inmunoterapia específica con alérgenos administrada por vía sublingual

#### CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Código centro: ____ ____	Código paciente: ____ ____
--------------------------	----------------------------

#### CRITERIOS DE SELECCIÓN

##### Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma alérgica de leve a moderado por sensibilización a: gramíneas, Olea, Alternaria o ácaros (D. pteronyssinus/D. farinae).
- Sensibilización alérgica diagnosticada por prueba cutánea (skin prick-test –SPT-) y/ o IgE específica, de acuerdo a la práctica clínica de investigador
- Pacientes que han sido tratados con SLITone<sup>ULTRA®</sup> al menos durante los 3 meses previos a su inclusión en el estudio
- Pacientes con capacidad para responder a los cuestionarios incluidos en el estudio
- Pacientes que den su consentimiento a participar en el estudio por escrito. En el caso de menores con edad  $\geq 12$  años, además del consentimiento del representante se obtendrá también el del paciente

##### Criterios de exclusión

- Pacientes que estén participando en cualquier tipo de estudio o ensayo clínico

Fecha de inclusión: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 dd mm yyyy

### DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad: \_\_\_\_ (años)      Sexo:  Mujer    Varón      Provincia:

### DATOS CLÍNICOS

Tiempo de evolución de la enfermedad: \_\_\_\_ (años)

<b>Diagnóstico</b>	<input type="checkbox"/> <b>Asma</b>	<input type="checkbox"/> <b>Leve intermitente:</b> Síntomas diurnos 2 días/semana Síntomas nocturnos 2 veces/mes FEV <sub>1</sub> /PEF 80%. Variabilidad PEF <20%	<input type="checkbox"/> <b>Leve persistente</b> Sint diurnos > 2 días/sem pero no diario Sint nocturnos >2 veces/mes FEV <sub>1</sub> /PEF 80%. Variabilidad PEF 20-30%
	<input type="checkbox"/> <b>Rinitis</b>	<input type="checkbox"/> <b>Moderado persistente</b> Síntomas diarios. Afectan actividad diaria y sueño Sint nocturnos: >1 vez/semana FEV <sub>1</sub> /PEF >60-< 80%. Variabilidad PEF >30% >30%	<input type="checkbox"/> <b>Grave persistente</b> Síntomas continuos. Crisis frecuentes Actividad habitual alterada Síntomas nocturnos frecuentes FEV <sub>1</sub> /PEF ≤60%. Variabilidad PEF
	<input type="checkbox"/> <b>Conjuntivitis</b>	<input type="checkbox"/> <b>Intermitente</b> Síntomas < 4 días/semana O durante < 4 semanas	<input type="checkbox"/> <b>Persistente</b> Síntomas > 4 días/semana Y durante > 4 semanas

### SENSIBILIZACIONES CONCOMITANTES

<input type="checkbox"/> <b>Monosensible</b>	<input type="checkbox"/> <b>Polisensible</b> Gramíneas <input type="checkbox"/> <i>Cynodon</i> Plantas <input type="checkbox"/> <i>Artemisia</i> <input type="checkbox"/> <i>Parietaria</i> <input type="checkbox"/> <i>Salsola</i> <input type="checkbox"/> <i>Plantago</i> Arboles <input type="checkbox"/> <i>Cupressus</i> <input type="checkbox"/> <i>Platanus</i> Acaros <input type="checkbox"/> <i>Lep. destructor</i> Epitelios: <input type="checkbox"/> <i>Gato</i> <input type="checkbox"/> <i>Perro</i> Alimentos <input type="checkbox"/> Frutas <input type="checkbox"/> Frutos secos <input type="checkbox"/> Otros: _____
--	--

### ENFERMEDADES CONCOMITANTES

1. Diagnóstico	2. Tratamiento

---

**DATOS TRATAMIENTO**

**Composición:**     Gramíneas                       *Olea europea*                       Gramíneas + Olea  
                          *Alternaria alternata*  
                          *D. pteronyssinus* / *D. farinae*                       *D. pteronyssinus*

**Tiempo de tratamiento:**    Fecha Inicio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_                      Duración: \_\_\_\_\_ (meses)

**MEDICACIÓN CONCOMITANTE**     No     SI ↗

Medicación	Dosis/día	Fecha Inicio	Fecha Fin
<input type="checkbox"/> AH tópicos			
<input type="checkbox"/> AH Orales			
<input type="checkbox"/> Corticoides tópicos			
<input type="checkbox"/> Corticoides orales			
<input type="checkbox"/> β2-agonistas (inhalados)			

---

**Acontecimientos Adversos (1 plantilla por cada acontecimiento adverso):**

Descripción: \_\_\_\_\_

Tipo:  Local  Sistémica

Duración: Fecha de inicio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Fecha fin: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
dd mm yyyy dd mm yyyy

Tiempo de aparición:  Inmediata  Tardía

Tratamiento: \_\_\_\_\_

Fase tratamiento:  Iniciación  Mantenimiento

Dosis:  50  150  300

Relación con el producto:  Posible  Improbable

Severidad:  Leve  Moderada  Severa

¿Considera el acontecimiento adverso grave?  No  Sí → Rellenar formulario


Recurrencia (ha aparecido más de 1 vez):  No  Sí → ¿Cuántos días? \_\_\_\_

En caso de ser recurrente, ¿ha necesitado pretratamiento?  No  Sí

**Faltarían cuestionarios cumplimiento y satisfacción**

Nombre Investigador	Firma	Fecha

## APÉNDICE 5: FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

	<b>Adverse events</b>	Site number:
Study: ALK-SCI-2013-1 (NI-	AE No.:	Patient number:

Adverse event start:	Adverse event stop:	Medication given 1. _____  2. _____
----------------------	---------------------	--

<b>Relationship to product</b> (Please tick only one)  <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Unlikely	<b>Severity</b> (Please tick only one)  <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe
---	---


<b>Changes to product</b> (Please tick only one)  <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Temporarily interrupted <input type="checkbox"/> Product discontinued <input type="checkbox"/> Others: _____	<b>Outcome</b> (Please tick only one)  <input type="checkbox"/> Recovered <input type="checkbox"/> Recovered with sequelae <input type="checkbox"/> Not recovered <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Unknown
--	---

Does the event meet the definition of a serious adverse event (SAE):  Yes  No

If 'Yes' please fill in SAE information on the SAE form (3 pages total)

*Serious adverse events must be reported to ALK-Abelló within 24 hours on fax +34 91 327 61 28*

## APÉNDICE 6: FORMULARIO DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

 Study: NI - _____	<b>Serious adverse event</b>	Site number <input type="text"/>
	<b>Related to AE no.:</b> <input type="text"/>	Patient number <input type="text"/>
		Patient initials <input type="text"/>

Please fill in this form with capital letters

### 1. Patient information

Birthdate: <input type="text"/> d d m m y y	Gender: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Height: <input type="text"/> cm	Weight: <input type="text"/> kg	Pregnancy <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <small>If 'Yes' please fill in a Pregnancy Form</small>
---	---	------------------------------------	------------------------------------	--

### 2. SAE criteria

Tick all criteria of the serious adverse event definition that apply:

<input type="checkbox"/> Death	<input type="checkbox"/> In-patient hospitalisation / Prolonged hospitalisation	<input type="checkbox"/> Congenital anomaly / Birth defect
<input type="checkbox"/> Immediately life threatening	<input type="checkbox"/> Persistent or significant disability / incapacity	<input type="checkbox"/> Important medical event (see definition of SAE)

Hospitalised from: <input type="text"/> d d m m y y	Discharged from hospital: <input type="text"/> d d m m y y
--	---

Date of death: <input type="text"/> d d m m y y	Was autopsy performed? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Cause of death: _____	

### 3. SAE information

Additional description of adverse event, including severity, localisation, sign and symptoms:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### 4. Alternative etiology

If other factors may have contributed to the event please indicate the most likely alternative etiology (other than product) - e.g. underlying disease, concomitant medication, other or unknown:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ALK use only	For Serious Adverse Events only Date received in ALK : <input type="text"/> d d m m y y	First ALK employee receiving report :  Initials	IPV use only	Received in IPV : _____ Initials & date
				Case number : <input type="text"/>

