

## **Stanovisko odborné společnosti ČSAKI ČLS JEP k sublingvální alergenové imunoterapii v léčbě inhalačních alergií**

Alergenová imunoterapie (AIT) je **unikátní a nenahraditelná biologická léčebná modalita v alergologii**, která je v ČR exkluzivně v rukou lékařů specialistů oboru alergologie a klinické imunologie. AIT podávaná po dobu minimálně 3, resp. 3 - 5 let, je **jediný kauzální imunomodulační léčebný postup doporučený dle medicíny založené na důkazech** k navození tolerance příčinného alergenu, v případě inhalačních typů alergií u pacientů s alergickou rýmou a průduškovým astmatem. AIT je personalizovaným medicínským přístupem a vždy je součástí komplexní protialergické (popř. antiastmatické) léčby. Přínos AIT je individuální v závislosti na diagnóze a tíži onemocnění, době trvání nemoci, celkovém stavu pacienta, typu kauzálního alergenu, mono- nebo polyvalentnosti alergie a na volbě terapeutického alergenu, jeho kumulativní dávce a kvalitě provedení léčebné kúry, která do značné míry závisí na dobré spolupráci (compliance) pacienta. AIT prochází trvalým vývojem směrem k účinnějším a bezpečným formám aplikace, které jsou podpořeny kvalitními registračními studii.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES **řadí alergeny mezi léčiva, která jsou produkována či extrahována z biologických systémů** (1). Dle definice se „alergenovým přípravkem rozumí jakýkoliv léčivý přípravek, který je určen ke zjištění nebo vyvolání zvláštní získané změny imunitní odpovědi na alergizující agens“. Svým charakterem jsou terapeutické alergeny řazeny mezi biologický typ léčby, nejsou charakterizovány chemicky, ale jednotkami biologické účinnosti (např. SQ, IR, IC).

AIT je v současné době užívána v souladu se zásadami medicíny založené na důkazech (EBM). V roce 2008 došlo ke zlomu v posuzování studií s alergenovou imunoterapií, neboť Evropská léková agentura (EMA) vydala závazné směrnice ke klinickému vývoji přípravků pro specifickou imunoterapii alergických onemocnění (*Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006*) (2). Konfirmační studie mají nepodkročitelná kritéria pro potvrzení účinnosti. Studie mají být realizovány pouze v randomizovaných, dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných formách, je potřebné prokázat superioritu ve srovnání s placebem nebo jiným komparátorem. Studie AIT u dětské populace mají specifika, proto účinnost musí být hodnocena ve speciálních studiích u pediatrické populace. Dospívající a dospělí mohou být sledováni společně v kombinované populaci.

V klinických studiích u alergické rinokonjunktivitidy s přítomnou komorbiditou alergického astmatu, je možné sledovat taktéž efekt na tuto komorbiditu. K finálnímu potvrzení účinnosti u alergického astmatu jsou ale vyžadovány samostatné klinické studie s alergickým astmatem, kde je nutno postupovat dle specifických doporučení pro léčbu astmatu.

Doporučení WAO (World Allergy Organization) z roku 2015 (3) zdůrazňuje, že kvalita důkazů pro jednotlivé produkty AIT je různorodá. **Každý terapeutický přípravek je třeba hodnotit individuálně, a to pouze základě výsledků dostupných studií u jednotlivých alergenů a cílové sledované populace** (např. děti / dospělí, alergická rinitida / alergické astma). Generalizace závěrů AIT studií o účinnosti (tzv. „class effect“) i z pohledu efektu modifikujícího chorobu (disease modifying effect) je neoprávněná. Kritérium pro účinnost terapeutických alergenů u alergické rinitidy je splněno tehdy, pokud je **potvrzeno zlepšení v konfirmačních parametrech minimálně o 20 % oproti placebu**.

V roce 2017 a 2018 vydala EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) rozsáhlou publikaci, která představuje aktuální doporučení k provádění alergenové imunoterapie (4,5,6) a v roce 2021 bylo vydáno doporučení odborné společnosti ČSAKI k AIT, na které odkazujeme (7).

## **V současnosti dostupné formy sublingvální AIT v ČR**

**Formy sublingvální AIT jsou dostupné v galenické formě roztoků extraktů alergenů či v galenické formě sublingválních tablet**, které jsou historicky novější.

V České republice jsou jediné dostupné **alergeny v roztoku** (nepřesně tzv. kapkové formy) uvedeny pod jednotným názvem Staloral, resp. Staloral 300, doplněný o seznam extraktů v závorce (viz SPC, výrobce Stallergenes). Jedna lahvička Staloral 300 obsahuje 10 nebo 300 IR/ml (standardizovaný extrakt alergenů) jednoho extraktu alergenů nebo směsi různých extraktů alergenů, uvedení první registrace bylo v roce 2003. Extrakty alergenů v nižší koncentraci pouze 10 a 100 IR/ml jsou k dispozici v preparátu Staloral a zahrnují alergeny kočky a psa nebo 10 a 100 IC/ml (nestandardizované alergeny) jsou uvedeny pro plíseň *Alternaria alternata*, s první registrací v roce 1996. Pro všechny alergeny v roztoku je nezbytné skladování v rozmezí 2 °C – 8 °C.

**Alergeny v tabletové formě** představují novou generací extraktů pro AIT. U sublingválních tablet je již vždy alergenový extrakt individuálně hodnocen a samostatně registrován. Pozornost výrobců se nejdříve zaměřila na extrakty pylů trav. První registrovanou tabletou uvedenou do klinické praxe byl v roce 2006 perorální lyofilizát extraktu travního pylu z bojínku lučního Grazax tbl. (výrobce ALK) (8,9,10,11,12,13,14,15,16), následovaný v roce 2010 tabletou extraktů 5 druhů pylů trav Oralair tbl. (výrobce Stallergenes) (17,18,19,20,21,22,23). Postupně přibýly další tabletové formy s obsahem alergologicky významných alergenů, které byly podpořeny studiemi provedenými dle doporučených zásad EMA o provádění konfirmačních studií AIT. Uvádíme v chronologii tablety Acarizax v r. 2015 (24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35), Ragwizax v r. 2018 (36,37,38,39,40,41), Itulazax v r. 2019 (výrobce ALK) (42,43,44), poslední uvedenou tabletou je Actair s registrací v r. 2021 (výrobce Stallergenes) (45,46,47,48,49).

### **Cíle léčby pomocí AIT**

Při výběru AIT bychom si měli uvědomit, jakého terapeutického efektu v navození tolerance alergenu chceme dosáhnout. **EMA uvádí 4- stupňové hodnocení úrovně účinnosti AIT:**

**1. Léčba alergických příznaků:**

Krátkodobé studie prokazující účinnost v 1. pylové sezóně nebo několikaměsíční léčbě u celoroční alergie.

**2. Přetrvávající klinický účinek:**

Zachování signifikantní a klinicky významné účinnosti během 2-3 let léčby.

**3. Chorobu modifikující účinek:**

Přetrvávající signifikantní a klinicky významná účinnost v letech následujících po ukončení léčby.

**4. Vyléčení alergie:**

Trvalá absence příznaků v letech následujících po ukončení léčby.

### **Druhy AIT dle konkrétních alergenů**

#### **AIT pylové alergie**

V ČR vyvolávají alergické projevy zejména alergeny travin divokých (např. bojínek luční) i kulturních (např. žito) a dále pylů břízy a botanicky příbuzných dřevin z čeledi břízovitých, resp. řádu bukotvarých. U obou výše uvedených skupin pylů existuje výrazná zkřížená reaktivita v rámci příslušné skupiny, z praktického hlediska tedy není významné, zda je k léčbě použit extrakt pouze

jednoho pylu, či směs několika takto zkříženě reagujících pylů. Dalšími, již ale méně významnými pylovými alergeny v ČR jsou pyl jasanu, cypřišu a pelyňku. Se změnami klimatu lze očekávat nárůst alergií vyvolávaných pylem ambrózie.

Při užití **alergenů v roztoku**, (preparáty Staloral 300, obsah pylových alergenů dle SPC), je léčba je umožněna i pro děti od 5 let věku (50). Účinnost této léčby byla zdokumentována řadou studií (51,52,53,54), které jsou ale poměrně starší, nedisponují údaji o přetrvávajícím nebo nemoc modifikujícím účinku, a proto ani nemohou odpovídat požadavkům současné směrnice EMA. Některé studie naznačují, že flexibilní dávkování nemusí být vždy žádoucí vzhledem k tomu, že účinnost je vázána na vysokou kumulativní dávku odpovídající rámcově dávkování 300 IR denně dlouhodobě (53,54). Pro některé alergeny není u tohoto preparátu optimální dávkování stanoveno.

U rinitiků (taktéž již od 5 let věku) s alergií na pyl trav máme 2 další možnosti při užití **tabletové formy alergenů** k AIT. K léčbě pre- a ko-sezónní je určen preparát Oralair, léčba by měla být zahájena přibližně 4 měsíce před očekávaným nástupem pylové sezóny a musí pokračovat až do konce pylové sezóny. Účinnost léčby je doložena několika robustními studiemi včetně potvrzení přetrvávajícího účinku 2 roky po ukončení léčby (19,21).

Léčbu tabletou Grazax je taktéž nezbytné začít pre-sezónně. Pokud hodláme dosáhnout dlouhodobé účinnosti a dokumentovaného účinku modifikujícího onemocnění, doporučuje se pokračovat v denní kontinuální léčbě po dobu 3 po sobě následujících let (11,12,13,14). Velmi významná byla pětiletá studie GAP pro prevenci astmatu u dětí trpících alergií na pyl trav s užitím tablety Grazax (15). Studie doložila dlouhodobé snížení astmatických příznaků i spotřeby antiastmatické léčby. Důležitost včasného zahájení léčby přípravkem Grazax v raném věku byla zřejmá, protože počet dětí, které bylo potřeba léčit farmakoterapií, se zvyšoval s věkem. Jedná o dosud nejrozsáhlejší pediatrické hodnocení AIT dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií, která hodnotí prevenci astmatu ve vztahu k sublingvální imunoterapii.

Vysokou klinickou účinnost ve snížení celkového kombinovaného symptomového skóre prokázaly tablety Itulazax a Ragvizax. Užití tablety Itulazax pro rinitiky s vazbou na pyl čeledi břízovitých je určeno od 18 let věku (44). Dávkovací schéma zahrnuje 4 měsíce před očekávaným startem sezóny (v ČR září/říjen) a následně ko-sezónně celou pylovou sezónu břízovitých dřevin. Tableta Ragvizax je doporučena od 5 let věku pro rinitiky s vazbou na pyl ambrózie. Klinický účinek lze očekávat, pokud je léčba zahájena nejméně 12 týdnů před předpokládaným začátkem pylové sezóny ambrozie (v ČR květen) a probíhá po celé období pylové sezóny. Je uvedeno, že klinické zkušenosti u pacientů ve věku  $\geq 50$  let jsou omezené (41).

## **AIT roztočové alergie**

Současné možnosti AIT u pacientů s alergií na roztoče v ČR zahrnují preparát s **alergeny v roztoku** Staloral 300 (sublingvální standardizovaný extrakt alergenů roztočů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*) (Stallergenes) a dvě **sublingvální tabletové formy** Acarizax (ALK) a Actair (Stallergenes). U obou tablet je v současnosti jednáno o úhradě (stav k 10. 5. 2022).

V rámci přípravků roztočové sublingvální AIT (SLIT) studií jsou uvedeny preparáty s odlišným stupněm EBM a s existencí specifických doporučení mezinárodních směrnic ve vztahu k alergenu a lékové formě a indikacím.

Roztočový Staloral 300 je doporučen od 5 let věku v celoročním podávání v léčbě rinitidy (50). Tableta Acarizax je doporučována od 12 let ve stejné indikaci. Od 18 let věku je indikace rozšířena o alergické astma. Výsledky AIT studií s přípravkem Acarizax vedly v roce 2017 k významné změně celosvětových doporučení k léčbě astmatu (GINA) způsobeného přecitlivělostí na roztoče (29,32,33). Dle těchto údajů je doporučeno zvážit přidání AIT roztočovým extraktem v tabletové formě pacientům trpícím exacerbacemi astmatu po expozici roztočům navzdory užívání terapie 2. a vyššího stupně dle GINA-tedy i pacientům se závažnějším stupněm onemocnění, jejichž astma není pod plnou kontrolou při adekvátní antiastmatické farmakoterapii (55,56,57).

Roztočový Staloral 300 není v této indikaci doporučován pro nedostatečnou evidenci o jeho účinnosti na léčbu astmatu.

Roztočová tableta Actair prokázala účinnost v léčbě alergické rýmy u pacientů od 12 let věku, indikace astmatu není registrována a není v SPC uvedena (49).

## **Závěr**

Nezaměnitelnost sublingválních terapeutických alergenů je dána individuálním charakterem každého AIT produktu a vychází z jejich odlišností:

- v galenické formě
- v druhu alergenového extraktu
- v nezaměnitelných jednotkách alergenů (např. SQ jednotky ALK / IR jednotky Stallergenes)
- v úrovni standardizace

- v dávkování a režimu léčby (celoroční režimy s efektem dlouhodobé prevence vs pre/-ko-sezonní režimy s efektem krátkodobé účinnosti)
- v odlišnostmi v indikacích u patientských populací dle věkových kategorií
- v úrovni prokázané účinnosti a bezpečnosti v jednotlivých indikacích a patientských skupinách při konkrétním režimu léčby

Terapeutické alergenové extrakty je potřeba indikovat individuálně pro každého pacienta v kontextu příčinného alergenu, věku, diagnózy (astma), senzitivity pacienta (nežádoucí účinky) a z pohledu kvality života alergika. V případě možnosti volby AIT je vhodné preferovat preparáty s nejsilnější kvalitou důkazů. Alergenová imunoterapie jako biologické léčba je personalizovaným léčebným přístupem (58).

Léčebné přípravky AIT bude možné považovat z pohledu EBM i z pohledu klinického za skutečně zaměnitelné teprve tehdy, až prokážou srovnatelné výsledky ve stejných z uvedených kritérií (*WAO, 2015*) (3) a z uvedených kritérií dle Směrnic EMA pro AIT (*Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006*) (2) u léčivých přípravků s obsahem téhož druhu alergenu ve stejné populaci, při obdobném profilu bezpečnosti a snášenlivosti.

Situace v České republice z hlediska stanovení úhrad preparátů SLIT je historicky překonaná, nevyhovuje a bude nutné ji co nejdříve revidovat. Úhradové ekvivalenty mohou být nastaveny jen pro ty terapeutické alergeny, které se shodují v obsahu léčivé látky, jsou určeny pro stejné klinické použití a mají srovnatelnou účinnost a bezpečnost prokázanou srovnatelnou silou a kvalitou medicínských důkazů.

Za Pracovní skupinu pro AIT při odborné společnosti ČSAKI ČLS JEP:

MUDr. Irena Krčmová, CSc. – vedoucí pracovní skupiny

Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

Doc. MUDr. Petr Kučera, Ph.D.

Doc. MUDr. Vít Petrů, CSc

Doc. MUDr. Ondřej Rybníček, Ph.D.

MUDr. Ester Seberová

Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.

Dne 10. 5. 2022

## Literatura

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32001L0083>
2. European Medicines Agency (EMA), “Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases”. Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf)
3. Bachert C, Larché M, Bonini S et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation - a WAO statement. World Allergy Organ J. 2015; 8: 29. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0078-8>
4. Muraro A et al. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-0-9. <https://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media.aspx?mediaId=60222&channel=8518>
5. Muraro A et al. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-1-6. <https://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media.aspx?mediaId=60223&channel=8518>
6. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. Allergy 2018; 73(4): 765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>
7. Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií. Doporučení ČSAKI ČLS JEP. 3. přepracované vydání, Tigis, 2021, ISBN 978-80-87323-18-2. [https://www.csaki.cz/dokumenty/Pruvodce\\_IT.pdf](https://www.csaki.cz/dokumenty/Pruvodce_IT.pdf)
8. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:802–809. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1358>
9. Dahl R, Kapp A, Colombo G et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:434–440. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.003>
10. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009 ;123(1):167-173.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.044>
11. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JGR, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. J Allergy Clin Immunol 2008; 121:512–518.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.10.039>
12. Dahl R, Roberts G, De Blic J, et al. SQ grass sublingual allergy immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. Allergy Asthma Proc 2016; 37:92–104. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3937>
13. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jan;125(1):131-8.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.035>

14. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:717–725.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.973>
15. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018 Feb;141(2):529-538.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.014>
16. SPC LP GRAZAX®
17. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.046>
18. Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 160-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.009>
19. Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 559-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.022>
20. Malling HJ, Montagut A, Melac M et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2009 Mar;39(3):387-93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03152.x>
21. Didier A, Malling HJ, Worm M et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:568-77. <https://doi.org/10.1111/cea.12100>
22. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clinical and Translational Allergy* 2015;5:12: 2-9. <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0057-8>
23. SPC LP ORALAIR®
24. Emminger W, Hernández MD, Cardona V et al. The SQ House Dust Mite SLIT-Tablet Is Well Tolerated in Patients with House Dust Mite Respiratory Allergic Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;174(1):35-44. <https://doi.org/10.1159/000478699>
25. Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):444-451. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.036>
26. Demoly P, Kleine-Tebbe J, Rehm D. Clinical benefits of treatment with SQ house dust mite sublingual tablet in house dust mite allergic rhinitis. *Allergy* 2017;00:1–3. <https://doi.org/10.1111/all.13155>
27. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1631-1638. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.044>



28. Zieglmayer P, Nolte H, Nelson HS et al. Long-term effects of a house dust mite sublingual immunotherapy tablet in an environmental exposure chamber trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Dec;117(6):690-696.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.015>
29. de Blay F, Kuna P, Prieto L et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma--post hoc results from a randomised trial. *Respir Med*. 2014 Oct;108(10):1430-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.017>
30. Nolte H, Maloney J, Nelson HS et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1494-501.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1911>
31. Roux M, Devillier P, Yang WH et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts: Results of a dose-ranging study in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):451-458.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.039>
32. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.01>
33. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-1725. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3964>
34. Demoly P, Leroyer C, Serrano E et al. The SQ HDM SLIT-Tablet is safe and well tolerated in patients with House Dust Mite allergic rhinitis with or without asthma: A "real-life" French study. *Clin Transl Allergy*. 2022 Mar;12(3):e12129. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12129>
35. SPC LP ACARIZAX®
36. Nayak AS, G. J. Atiee GJ, Dige E et al. Safety of ragweed sublingual allergy immunotherapy tablets in adults with allergic rhinoconjunctivitis, *Allergy Asthma Proc* 2012, vol. 33, no. 5, p. 404–410. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3605>
37. Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (5): 1342–1349. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.019>
38. Nolte H, Amar N, Bernstein DI et al. Safety and tolerability of a short ragweed sublingual immunotherapy tablet. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113 (1): 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.04.018>
39. Kim H, Wasserman S, Hébert J et al. Efficacy and safety of ragweed sublingual immunotherapy in Canadian patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014, vol. 10, no. 1, p. 55. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-55>
40. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy and safety of ragweed SLIT-tablet in children with allergic rhinoconjunctivitis in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(7):2322–2331. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.041>
41. SPC LP RAGWIZAX®
42. Birk AO, Andersen JS, Villesen HH, Steffensen MA, Calderon MA. Tolerability of the SQ Tree SLIT Tablet in Adults. *Clin Ther* 2017; 39:1858-67. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.08.003>
43. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.

44. SPC LP ITULAZAX®
45. Bergmann KCh, Demoly P, Worm M, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1608-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.012>
46. Roux M, Devillier P, Yang WH, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts: Results of a dose-ranging study in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 451-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.039>
47. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, et al. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2017; 72: 435-443. <https://doi.org/10.1111/all.12996>
48. Demoly P, Corren J, Creticos P, et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(3): 1020-30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.036>
49. SPC LP ACTAIR®
50. SPC LP STALORAL 300
51. Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J et al. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy*. 1994 May;49(5):309-13. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1994.tb02273.x>
52. Smith H, White P, Annila I et al. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):831-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.058>
53. Marcucci F, Sensi L, Di Cara G et al. Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2005 Jul;60(7):952-6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00786.x>
54. Frati F, Scurati S, Puccinelli P et al. Development of an allergen extract for sublingual immunotherapy--evaluation of Staloral. *Expert Opin Biol Ther*. 2009 Sep;9(9):1207-15. <https://doi.org/10.1517/14712590903146869>
55. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2017. Available at: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Accessed 8 March 2017.
56. Agache I, et al, EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855–873. <https://doi.org/10.1111/all.13749>
57. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2021. Available at: <http://ginasthma.org>
58. Incorvaia C, Al-Ahmad M, Ansotegui IJ et al. Personalized medicine for allergy treatment: Allergen immunotherapy still a unique and unmatched model. *Allergy*. 2021 Apr;76(4):1041-1052. <https://doi.org/10.1111/all.14575>