

Prezentarea farmaceutică a tabletelor pentru imunoterapie alergenică sublinguală disponibile la nivel mondial

Pharmaceutical presentation of tablets for sublingual allergen immunotherapy available worldwide

[Irina Bucur](#), [Florica Popescu](#)

First published: 10 iunie 2020

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.4.2.2020.3538

Abstract

Allergen immunotherapy is a therapeutic option with proven efficacy in carefully selected patients with allergic asthma and/or allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis / conjunctivitis. In recent years, sublingual immunotherapy has been used more often as sublingual spray or tablets, with rapid oral dissolution. These are increasing in popularity due to the proven effectiveness, good safety profile and the practical advantages of the storage conditions.

Keywords

sublingual immunotherapy, tablets for SLIT

Rezumat

Imunoterapia alergenică reprezintă o opțiune terapeutică ce are o eficiență dovedită în cazuri atent selecționate de pacienți cu astm alergic și/sau rinită/rinoconjunctivită/conjunctivită alergică. În ultimii ani se utilizează tot mai frecvent imunoterapia sublinguală cu spray sublingual sau cu comprimate cu dizolvare orală rapidă. Acestea din urmă capătă din ce în ce mai mult teren, deoarece, pe lângă eficiența dovedită și profilul bun de siguranță, prezintă și avantaje practice care țin de condițiile de păstrare.

Cuvinte cheie

imunoterapie sublinguală tablete pentru SLIT

Imunoterapia alergenică (*allergen immunotherapy*; AIT) este o opțiune terapeutică cu eficiență dovedită în tratamentul rinitei/rinoconjunctivitei alergice și/sau astmului alergic, pusă în practică prin utilizarea de produse standardizate cu administrare subcutanată sau sublinguală. Eficacitatea preparatelor farmaceutice a fost demonstrată în studii clinice randomizate, dublu-orb placebo-controlate și confirmate în viața reală.

Pe lângă rinita alergică, în astmul alergic, imunoterapia alergenică cu acarieni din praful de casă este un tratament care se poate adăuga la corticosteroizii inhalatori, cu efecte antiinflamatoare, pentru a obține controlul bolii și a scădea riscul de exacerbari^(1,2). Succesul acestui tip de imunoterapie în alergiile respiratorii la acarieni depinde în mare măsură de selectarea corectă a pacienților și de utilizarea extractelor alergenicice cu eficacitate dovedită⁽¹⁻³⁾. Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat doar de către specialiști alergologi, care posedă competențe adecvate.

Imunoterapia alergenică subcutanată (*subcutaneous immunotherapy*; SCIT) este recomandată copiilor și adulților cu astm alergic la acarieni controlat, ca tratament suplimentar la terapia regulată, pentru a reduce hiperreactivitatea bronșică, simptomele și necesarul farmacoterapeutic, precum și pentru a îmbunătăți calitatea vieții.

Imunoterapia sublinguală (*sublingual immunotherapy*; SLIT) este recomandată copiilor cu astm alergic controlat la acarieni din praful de casă, ca tratament suplimentar pentru reducerea simptomelor și a utilizării altor medicamente. Produsele pentru SLIT cu acarieni sunt recomandate adulților cu astm alergic controlat sau controlat parțial, ca tratament *add-on* la terapia regulată, pentru a reduce exacerbarile și pentru a îmbunătăți controlul astmului. Practica actuală este de trei ani de imunoterapie alergenică, atât pentru SCIT, cât și pentru SLIT, vizându-se obținerea eficacității pe termen lung⁽¹⁾.

AIT poate fi administrată în rinita alergică, la adulți și la copii, fie continuu (peren), fie presezonier sau pre-/cosezonier, în funcție de tipul de sensibilizare. SCIT poate utiliza preparate cu extracte alergenicice nemodificate (native) sau modificate chimic (alergoizi). SLIT poate utiliza produse farmaceutice pentru administrare la nivelul oromucoasei sublinguale sub formă de tablete rapid orodispersabile sau soluție apoasă stabilizată cu glicerol din flacoane, cum ar fi spray sublingual cu pompă dozatoare calibrată. Aderența pacienților la tratament și costurile trebuie discutate individualizat cu pacientul/apartinătorii. AIT se recomandă timp de trei ani, astfel încât se poate induce remisiunea prelungită a simptomelor rinitei alergice și se poate modifica cursul natural al bolii. Produsele pentru AIT determină o modulare imună alergen-specifică, cu scopul de a preveni și de a ameliora simptomele alergiilor respiratorii. Tradițional, ingredientele active ale produselor pentru AIT sunt extracte alergenicice din surse biologice (cum sunt polenurile și acarienii), utilizate nemodificate (nativ) sau tratate chimic (de exemplu, cu aldehide) și apoi formulate cu sau fără adjuvanți (cum ar fi săruri de aluminiu, pentru SCIT, sau fără adjuvanți, pentru SLIT)⁽¹⁻³⁾.

În acord cu Directiva Europeană 83/CE/2001, produsele pentru AIT sunt produse medicinale (medicamente) supuse standardelor metodologice moderne și care necesită autorizații individuale de punere pe piață. Acestea sunt acordate pe baza calităților dovedite, eficacității și siguranței conforme cu nivelul actual de cunoaștere^(1,2).

Imunoterapia sublinguală (SLIT) este o modalitate modernă de imunoterapie alergenică neinjectabilă, cu eficiență dovedită și profil de siguranță favorabil, la pacienți corect selecționați cu rinită/rinoconjunctivită/conjunctivită alergică și astm alergic⁽³⁾.

Având în vedere abordarea științifică a sistemului imunitar de la nivel oral, precum și rolul-cheie al mucoasei orale în obținerea toleranței imunologice prin SLIT, s-a dovedit că extractele naturale nemodificate chimic cu alergene cu structură nativă sunt convenabile pentru acest tip de imunoterapie neinjectabilă ⁽⁴⁾.

În diverse țări, la nivel mondial, formele farmaceutice pentru SLIT sunt reprezentate de preparate lichide sub formă de soluție apoasă stabilizată cu glicerol pentru administrare sublinguală, din flacoane cu doză unică (monodoze sublinguale), flacoane cu picurător (picături sublinguale) sau flacoane cu pompă dozatoare calibrată (spray sublingual) și de preparate solide liofilizate orale pentru administrare oromucoasă sublinguală sub formă de comprimate cu dizolvare rapidă. Tabletele sublinguale sunt disponibile pentru polenuri (graminee, ambrozia, cedru japonez) și acarieni din praful de casă⁽¹⁻²¹⁾.

1. Comprimate sublinguale cu extracte alergenicice din polen

1.1. Polen de graminee

Unitățile actuale de cuantificare a extractelor alergenicice utilizate pentru SLIT la pacienții cu alergii la polen de graminee depind de producător, după cum urmează^(3,5,6):

Oralair® polen de cinci graminee (Stallergenes Greer, Franța), comprimate sublinguale pentru SLIT, reprezintă tablete cu dizolvare orală rapidă pentru administrare oromucoasă sublinguală, cu 100 IR pentru faza de inițiere a SLIT și cu 300 IR pentru faza de întreținere a SLIT. Oralair® polen de graminee conține un amestec de extracte de alergene din polenul a cinci graminee (familia *Poaceae*) din subfamilia *Pooideae*: vițelar (*Anthoxanthum odoratum*), golomăț (*Dactylis glomerata*), zănie (*Lolium perenne*), timofică (*Phleum pratense*), firuță-de-livezi (*Poa pratensis*). Aceste cinci graminee au fost selectate deoarece sunt larg răspândite în zona temperată, polenurile lor reprezintă o proporție substanțială din polenurile de graminee la care sunt sensibilizați pacienții europeni și americani, iar conținutul alergic al acestor polenuri este bine caracterizat. Preparatul farmaceutic Oralair® este disponibil și în România.

Indicele de reactivitate (*index of reactivity*; IR) este unitatea de potență biologică a extractelor alergenicice folosită de Stallergenes Greer și definită după cum urmează: titrul unui extract alergic corespunde la 100 IR/mL, când, prin testare cutanată *prick* efectuată cu dispozitive de testare *prick* (*Stallerpoint®*), la 30 de subiecți sensibilizați la alergenul în cauză, extractul produce o papulă care măsoară 7 mm în diametru (media geometrică). Reactivitatea cutanată la acești subiecți este demonstrată simultan printr-un răspuns pozitiv la testare *prick* cu control pozitiv fosfat de codeină 9% sau diclorhidrat de histamină 10 mg/mL.

Oralair® este și primul extract alergic pentru SLIT aprobat în Statele Unite ale Americii în 2014 de Administrația pentru Alimente și Medicamente (*Food and Drug Administration*, FDA). În plus, față de unitățile de potență IR, tabletele sunt testate pentru cuantificarea în unități alergenicice bioechivalente (*bioequivalent allergy units*;

BAU), în cadrul evaluării potenței alergice a Centrului pentru Evaluarea și Cercetarea Agenților Biologici (CBER). Pentru Oralair®, referința CBER de graminee folosită este polenul de timofică. Valorile BAU corespunzătoare valorilor IR ale comprimatelor sunt după cum urmează: 100 IR = 3000 BAU și 300 IR = 9000 BAU (www.fda.gov).

Comprimatele sublinguale de 300 IR conțin 25 µg rPhl p 5 (Stallergenes). Metoda de cuantificare este ELISA sandwich cu doi anticorpi monoclonali *in-house* pentru rPhl p 1 și rPhl p 5⁽⁷⁾. Excipienții sunt: manitol (E421), celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu și lactoză.

Grastek® (Merck Sharp & Dohme Corp., SUA) este disponibil comercial în Statele Unite ale Americii sub formă de tablete sublinguale pentru SLIT, cu 2800 BAU extract alergenice de polen de graminee *Phleum pratense*. Unitățile alergice bioechivalente (BAU) sunt unități de exprimare a potenței pentru comprimatul sublingual Grastek®, extract alergenice standardizat de polen de timofică (*Phleum pratense*). Potența exprimată în BAU este determinată pentru acest preparat farmaceutic SLIT prin standardizarea față de extractele de referință și loturile de seruri de referință distribuite de CBER, după standardele FDA⁽⁵⁾. Cuantificarea potenței unui extract alergenice exprimată în BAU se bazează pe compararea *in vitro* prin metoda ELISA competitivă față de preparatele de referință CBER. Extractele alergice de referință FDA sunt evaluate BAU pe baza metodei CBER ID₅₀EAL. Metoda americană (US method)⁽⁵⁾ utilizează testarea cutanată intradermică (i.d.) la 15 persoane alergice înalt sensibilizate și serii de trei diluții consecutive ale extractului alergenice (creșterea dozei de trei ori). Nu se utilizează histamina ca referință. Reacția cutanată măsurată este eritemul. Cel mai lung diametru al eritemului și cel perpendicular pe acesta în punctul de mijloc sunt măsurate și însumate (calculul se face cu media aritmetică), rezultând „suma eritemului” (ΣE, în mm). Valorile sunt afișate grafic pentru diferitele etape de diluare și diluția se calculează pentru inducerea ΣE de 50 mm (D₅₀). Valoarea D₅₀ de 14 este atribuită la 100000 de unități alergice bioechivalente (BAU) per mL (diluție 1:4,8×10⁶), iar potența alergică a unui eșantion necunoscut poate fi calculată după formula BAU/mL = 100000 × 3(D₅₀-14). Excipienții Grastek® sunt: gelatină de pește, manitol și hidroxid de sodiu.

Unitățile SQ-T (*standardized quality units tablet*)⁽⁵⁾ sunt unități de calitate standardizată pentru comprimatele sublinguale de **Grazax®** (ALK-Abelló, Danemarca), liofilizat oral cu extract alergenice din polenul de graminee *Phleum pratense*, care este disponibil în Europa. O tabletă de Grazax® are 75 000 SQ-T, respectiv 15 µg rPhl p 5. Metoda de cuantificare nu este menționată, dar este posibil să fie imunoelectroforeza de tip rachetă sau radioimunodifuzia⁽⁷⁾.

1.2. Polen de buruieni

Tabletele **Ragwitek®** (Merck Sharp & Dohme Corp, SUA) conțin extract alergenice din polen de *Ambrosia artemisiifolia* și sunt comprimate de administrare sublinguală cu

dizolvare rapidă conținând 12 µg Amb a 1 sau 12 U nAmb a 1⁽⁸⁾. Excipienții sunt gelatină de pește, manitol și hidroxid de sodiu. În SUA și în multe părți ale Europei, în special în Europa de Est, polenul de iarba pârlăgelor sau floarea pusteii (*Ambrosia artemisiifolia* var. *elatio*) este o cauză majoră de rinită alergică moderat-severă sezonieră.

1.3. Polen de cedru japonez

Cedarcure® (Torii Pharmaceutical Co, Japonia) este comercializat sub formă de tablete sublinguale cu extract de polen de cedru japonez (*Cryptomeria japonica* sau „sugi”, în limba japoneză). Ele sunt disponibile cu 2000 JAU și 5000 JAU (*Japanese allergy units*, potența unică alergică stabilită de Societatea Japoneză de Alergologie)^(9,10). O mare parte din cazurile de polinoză la japonezi este datorată polenului de cedru japonez *Cryptomeria japonica* (familia *Cupressaceae*). Acest conifer larg răspândit endemic în Japonia este prezent și în China, insulele Azore și cultivat și în alte regiuni, inclusiv pe coasta caucaziană a Mării Negre până în Crimeea.

2. Comprimate sublinguale cu extracte alergenice de acarieni din praful de casă

Dermatophagoides pteronyssinus și *Dermatophagoides farinae* sunt cele mai întâlnite specii de acarieni din praful de casă (*house dust mites*; HDM) din lume, cu largă răspândire în regiunile temperate (acarieni din familia *Pyroglyphidae*), și sunt implicate cel mai mult în patogenia alergiilor respiratorii la acarieni⁽²¹⁾.

Actair® (Stallergenes Greer, Franța) se prezintă sub formă de tablete sublinguale care conțin extract alergic standardizat din corpul și fecalele acarienilor, purificat, înghețat în atmosferă uscată și amestecat 1:1 în acord cu activitatea alergică, pentru a mima condițiile expunerii naturale și de sensibilizare^(11,13).

Activitatea imunologică și conținutul în alergene majore sunt monitorizate de-a lungul unui proces de producție care asigură consistența, eficacitatea și siguranța produsului final. Utilizând metoda ELISA (Indoor Biotechnologies, Charlottesville, SUA), o tabletă cu 300 IR conține 8-19 µg Der p 1 și 37-79 µg Der f 1^(22,23).

Tableta Actair® de 300 IR HDM (Stallergenes Greer, Antony, France/Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japonia) este primul comprimat de administrare sublinguală aprobat pentru rinita alergică cu sensibilizare la acarieni din praful de casă⁽¹⁶⁾.

Actair® este un amestec în proporții egale (50-50%) de extracte alergenice din acarieni din praful de casă *Dermatophagoides pteronyssinus* și *Dermatophagoides farinae*, cu 100 IR și 300 IR per comprimat sublingual cu dizolvare rapidă. Excipienții sunt: manitol, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu și lactoză. Tabletele sublinguale care conțin lactoză nu ar trebui administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză⁽¹⁷⁾.

Odactra® (Merck Sharp & Dohme Corp, SUA) este disponibil ca tablete cu dizolvare rapidă în 10 secunde cu 12 SQ-HDM (*Standardized Quality Units Tablet HDM*), 6 SQ-HDM *Dermatophagoides pteronissinus* și 6 SQ-HDM *Dermatophagoides farine*. Fiecare tabletă conține un raport de 1:1:1:1 Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2. Excipienții sunt gelatină de pește, manitol și hidroxid de sodiu.

Acarizax® (Abbot, SUA) tablete orale liofilizate conțin câte 12 SQ-HDM, 50% (6 SQ-HDM) *Dermatophagoides pteronissinus* și 50% (6 SQ-HDM) *Dermatophagoides farine*, excipienții fiind tot gelatina de pește, manitolul și hidroxidul de sodiu. Tabletele sublinguale care includ gelatină de pește menționată ca excipient pot conține urme de proteine de pește, ceea ce ar face ca alergia la pește să constituie o contraindicație potențială. Datele disponibile actualmente nu indică un risc crescut de reacții alergice la pacienții cu alergie la pește⁽¹⁸⁾.

Miticure® (Torii Pharmaceutical Co, Japonia) sunt tablete sublinguale de 3300 JAU și 10000 JAU.

Lais® (Lopharma, Italia) este singurul alergoid carbamilat monomeric disponibil sub formă de tabletă sublinguală⁽¹⁹⁾.

În prezent sunt comercializate trei preparate sublinguale pentru SLIT cu extract alergenice din acarieni: Actair® cuantificat prin IR⁽¹³⁾, care a fost aprobat de autoritățile japoneze în martie 2015 și de cele australiene în aprilie 2016⁽¹¹⁾, Acarizax®, cuantificat prin SQ-HDM, și Miticure® cuantificat prin JAU^(14,15), care au primit aprobări de punere pe piață în UE și Japonia în august, respectiv septembrie 2015⁽¹⁵⁾. În plus, trebuie menționat și preparatul sublingual alergoid monomeric Lais® (Lofarma S.p.A, Milano, Italia), aprobat de mai multe agenții de reglementare.

Acarienii din praful de casă constituie sursa cea mai răspândită de aeroalergene de interior în Europa și SUA. Deoarece sunt necesare cantități mari de extracte alergene de acarieni din praful de casă, bine caracterizate, pentru prepararea produselor farmaceutice de imunoterapie alergică, a fost dezvoltat un mediu de cultură optim Stalmite® (Stallergenes Greer, Franța), pe bază de germeni de grâu, drojdie și aminoacizi sintetici (aceștia din urmă fiind asemănători compoziției stratului epidermic cornos uman), în proporții bine definite, pentru a crește speciile de acarieni din praf de casă, cu randamente ridicate, într-un mod reproductibil. Acest proces de hrănire nu implică nicio proteină umană sau animală, asigurând în același timp stabilitatea, calitatea și siguranța farmaceutică a produsului. Extractele din acarieni obținute în aceste condiții farmaceutice conțin alergene relevante pentru imunoterapia alergică^(4,24,25).

Concluzii

În concluzie, comprimatele sublinguale pentru SLIT reprezintă o formă de imunoterapie alergică neinjectabilă utilizată la nivel mondial, cu eficiență, siguranță și avantaje, inclusiv prin eliminarea necesității de refrigerare a produsului de imunoterapie, existând perspective ca, în viitor, pe lângă comprimatele cu acarieni din praf de casă din familia *Pyroglyphidae* (*Dermatophagoides pteronissinus* și *Dermatophagoides farine*), polen de graminee din subfamilia *Pooideae*, polen de buruiiană *Ambrosia artemisiifolia* și polen de cedru *Cryptomeria japonica*, să fie introduse pe piață și alte preparate noi, cu alte alergene, cum ar fi cele cu polen de arbori *Betulaceae*^(1,2,20).

1. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, Flood B, Gajdanowicz P, Izuhara K, Kalayci O, Mosges R, Palomares O, Papadopoulos NG, Sokolowska M, Angier E, Fernandez-Rivas M, Pajno G, Pfaar O, Roberts GC, Ryan D, Sturm GJ, van Ree R, Varga EM, van Wijk RG, Yepes-Nuñez JJ,utel M. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019; 74(5): 855-873.
2. Pfaar O, Agache I, de Blay F, Bonini S, Chaker AM, Durham SR, Gawlik R, Hellings PW,utel M, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Kopp MV, Nandy A, Rabin RL, van Ree R, Renz H, Roberts G, Salapatek AM, Schmidt-Weber CB, Shamji MH, Sturm GJ, Virchow JC, Wahn U, Willers C, Ziegelmayer P, Akdis CA. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy*. 2019; 74 Suppl 108: 3-25.
3. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014; 7(1): 6.
4. Moingeon P. Sublingual immunotherapy: from biological extracts to recombinant allergens. *Allergy*. 2006; 61 Suppl 81: 15-19.
5. Popescu FD, Vieru M, Popescu F. Standardizarea preparatelor alergene pentru imunoterapia sublinguală în alergia la polen de graminee. *Journal of Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology*. 2014; 11(3): 86-91.
6. Calderón M, Cardona V, Demoly P; EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy*. 2012; 67(4): 462-476.
7. Calderón MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, Varga EM, Valovirta E, Moreno C, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Durham S, Demoly P. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy*. 2011; 66(10):1345-59.
8. Nelson HS. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14(12):1003-1011.
9. Masuyama K, Matsuoka T, Kamijo A. Current status of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Allergol Int*. 2018; 67(3): 320-325.
10. Gotoh M, Yonekura S, Imai T, Kaneko S, Horikawa E, Konno A, Okamoto Y, Okubo K. Long-term efficacy and dose-finding trial of japanese cedar pollen sublingual immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1287-1297.
11. Australian product information – Actair® (mixture of American (*D. farinae*) and European (*D. pteronyssinus*) house dust mite allergen extracts) sublingual tablets. Available from <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2016-PI-01700-1&d=202002131016933> (Accesat la data 13.02.2020)
12. Odactra – sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis. *Med Lett Drugs Ther*. 2018; 60(1541):37-39.
13. Lyseng-Williamson KA. House dust mite sublingual tablets (Actair®): A guide to their use as allergy immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis. *Drugs Ther Perspect*. 2016; 32(6): 219-225.
14. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. 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.
15. Klimek L, Mosbech H, Ziegelmayer P, Rehm D, Stage BS, Demoly P. SQ house dust mite (HDM) SLIT - tablet provides clinical improvement in HDM-induced allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 12(4): 369-377.

16. Demoly P, Okamoto Y, Yang WH, Devillier P, Bergmann KC. 300 IR HDM tablet: a sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite-associated allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 12(11): 1141-1151.
17. www.stallergenesgreer.com/sites/default/files/affiliates/nz/Actair%20NZ-Data%20Sheet-v1.2-June%202019.pdf (Accesat la data 13.02.2020)
18. https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalPL.pdf (Accesat la data 13.02.2020)
19. Mösges R, Ritter B, Kayoko G, Allekotte S. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais® tablets. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2010; 19(3): 3-10.
20. Klimek L, Bachert K, Pfaar O, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo Journal International*. 2019; 28(7): 255-276.
21. Moingeon P. Progress in the development of specific immunotherapies for house dust mite allergies. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13(12): 1463-1473.
22. 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(2): 451-458.
23. Bergmann KC, 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(6): 1608-1614.
24. Batard T, Hrabina A, Bi XZ, Chabre H, Lemoine P, Couret MN, Faccenda D, Villet B, Harzic P, André F, Goh SY, André C, Chew FT, Moingeon P. Production and proteomic characterization of pharmaceutical-grade *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* extracts for allergy vaccines. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 140(4): 295-305.
25. Popescu FD. Actualități în imunoterapia sublinguală pentru alergia la acarienii din praful de casă. *Journal of Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology*. 2015; 18(2): 18-21.