



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2011) xxx-xxx

Article original

Efficacité clinique du 2L[®] ALERG, un nouveau traitement de type immunomodulateur par voie sublinguale dans le rhume des foins : une étude en double insu contre placebo

Clinical efficacy of 2L[®] ALERG, a new sublingual immunomodulatory treatment, in seasonal allergic rhinitis: A double-blind placebo-controlled study

X. Van der Brempt^{a,*}, J. Cumps^b, E. Capieaux^c

^a Pneumo-allergologie, 7, rue du Petit-Bois, B-6900 Waha, Belgique

^b École de pharmacie, université catholique de Louvain, 73, avenue Mounier, B-1200 Bruxelles, Belgique

^c LABO'LIFE Belgique, rue Camille-Hubert, 11, B-5032 Gembloux, Belgique

Reçu le 14 mars 2011 ; accepté le 24 mars 2011

Résumé

But de l'étude. – Le traitement habituel de la rhinite allergique repose sur l'éviction allergénique (illusoire pour les pollens), l'immunothérapie et les médicaments antiallergiques. La micro-immunothérapie est une nouvelle approche thérapeutique qui utilise une famille de médiateurs chimiques du système immunitaire dans le but de rééduquer celui-ci. La présente étude évalue l'efficacité clinique du 2L[®] ALERG, une nouvelle médication immunomodulatrice, sur les symptômes du rhume des foins.

Patients et méthodes. – Quarante et un patients (de six à 41 ans) ont été inclus dans une étude en double insu contre placebo. Le 2L[®] ALERG se présente sous forme de gélules à usage sublingual et est constitué de cytokines et d'acides nucléiques dilués et dynamisés, à visée anti-inflammatoire et anti-réponse IgE.

Résultats. – L'étude a été centrée sur le pic de la saison de pollinisation des graminées dans le sud de la Belgique en 2004. Il n'a pas été observé d'amélioration significative du score symptômes (T5SS) dans le groupe actif ($p = 0,33$). En revanche, un effet significatif a été mis en évidence sur la consommation de médicaments de secours (MS ; -48% ; $p = 0,002$), et sur un score global prenant en compte les symptômes et les médicaments ($p = 0,017$). Le nombre de jours sans prise de MS est très nettement diminué dans le groupe actif (-20% ; $p < 0,0001$). Aucun effet secondaire n'a été noté.

Conclusion. – Le 2L[®] ALERG est efficace dans le traitement du rhume des foins et bien toléré. Des études à plus grande échelle sont cependant souhaitables pour confirmer ces données.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Rhume des foins ; Micro-immunothérapie ; Dilution homéopathique ; Sublingual ; 2L[®] ALERG

Abstract

Objective of the study. – The usual treatment of seasonal allergic rhinitis is based on allergen eviction (illusory for pollens), immunotherapy and anti-allergic drugs. Micro-immunotherapy is a new therapeutic approach that uses a family of immunological chemical mediators to re-educate the immune system. This study evaluates the clinical efficacy of 2L[®] ALERG, a new immunomodulatory drug for the symptoms of seasonal allergic rhinitis.

Patients and methods. – Forty-one patients (six to 41 years old) were included in a double-blind placebo-controlled study. 2L[®] ALERG is composed of sublingual capsules containing diluted and succussed cytokines and nucleic acids, targeting anti-inflammatory and anti-immunoglobulin-E responses.

Results. – The study has been focused onto the grass pollen season peak in the south of Belgium in 2004. No significant improvement of symptoms score (T5SS) has been observed in the active group ($p = 0,33$). A significant decrease in rescue medication consumption has been

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : xavier@bremptallergy.be (X. Van der Brempt).

evidenced (-48% ; $p = 0.002$), as well as an improvement of a global symptom and medication score ($p = 0.017$). The number of days free of any rescue medication was highly significantly decreased in the active group (-20% ; $p < 0.0001$). No side effects were noted.

Conclusion. – 2L[®]ALERG is effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis and is well tolerated. Larger scale studies are nevertheless needed to confirm these data.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Seasonal allergic rhinitis; Micro-immunotherapy; Homeopathic dilution; Sublingual; 2L[®]ALERG

1. Introduction

La rhinite allergique saisonnière (RAS), le plus souvent causée dans nos contrées par une allergie aux pollens de graminées ou d'arbres, s'accompagne d'une inflammation muqueuse induite par le contact entre l'allergène et ses immunoglobulines E spécifiques (IgEs). Elle se caractérise par une interaction complexe de cellules et de médiateurs immunitaires, impliquant entre autres les lymphocytes T-helper de type 2 (Th2), les éosinophiles, les mastocytes, l'histamine, les leucotriènes et les cytokines pro-inflammatoires.

Selon les chiffres avancés par le réseau GA²LEN [1], un européen sur deux souffrirait d'ici 2015 d'une forme d'allergie. Les experts préconisent l'instauration précoce du traitement le plus global possible afin de traiter mais aussi de prévenir l'apparition et/ou l'aggravation de l'allergie et de l'asthme.

Les différentes options disponibles sont l'éviction des allergènes, la pharmacothérapie, et l'immunothérapie [2]. L'immunothérapie allergénique est spécifique d'un allergène précis et s'administre surtout par voie sous-cutanée ou sublinguale, plus rarement nasale [3–6].

La micro-immunothérapie est une approche thérapeutique alternative qui prend en compte le dysfonctionnement immunitaire global du patient dans le but de rééquilibrer et de réduire de manière physiologique et séquentielle le système immunitaire [7]. Elle repose sur l'utilisation de molécules endogènes de synthèse biotechnologique administrées à très faibles doses par voie sublinguale. Ces médiateurs

physiologiques visent à rétablir l'équilibre de la balance Th1/Th2 sans focalisation sur l'agent causal de la pathologie [8].

Ce traitement immunomodulateur a également pour cibles : la modulation de l'expression des cytokines libérées pendant la réponse immunitaire humorale, la neutralisation des médiateurs de l'inflammation libérés au cours de la dégranulation des mastocytes et basophiles, et le contrôle des prédispositions génétiques (hyperexpression de molécules de surface), notamment du système HLA de classe II qui intervient dans la présentation de l'antigène.

Le but de cette étude pilote [9] était d'évaluer l'effet préventif de ce nouveau traitement immunomodulateur (2L[®]ALERG), administré avant et pendant la saison des graminées, sur l'intensité des symptômes et sur l'utilisation des médicaments de secours (MS).

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

Dans le cadre d'une pratique pneumo-allergologique de ville dans le sud de la Belgique, 44 patients âgés de six à 41 ans allergiques au pollen de graminées ont été recrutés de septembre 2003 à mars 2004. Ils ont été répartis en deux groupes de 22 patients et randomisés par blocs de quatre (deux actifs et deux placebos dans chaque bloc dans un ordre aléatoire). Au total, 41 patients ont été intégrés dans l'analyse statistique, deux patients du groupe placebo n'ayant pas été inclus pour non-conformité de données et une patiente du groupe actif pour absence de suivi (Fig. 1 et Tableau 1).

2.2. Composition du 2L[®]ALERG

Le médicament 2L[®]ALERG est fabriqué par Labo'Life Belgique. Il est administré par voie sublinguale-orale, selon un mode séquentiel (séquences de cinq jours). Chaque gélule contient des globules imprégnés des matières premières selon une galénique homéopathique et consiste en un complexe immuno-thérapeutique préparé en accord avec les recommandations de la pharmacopée européenne (Tableau 2). Sur base de cette pharmacopée, l'unité de dilution est notée CH et correspond à une dilution d'un facteur cent de la matière première, chaque étape de dilution étant suivie d'une forte agitation du mélange. Pour les besoins de l'étude, les traitements actifs et placebos ont été conditionnés sous une forme ne permettant pas de les différencier (même aspect, même goût).

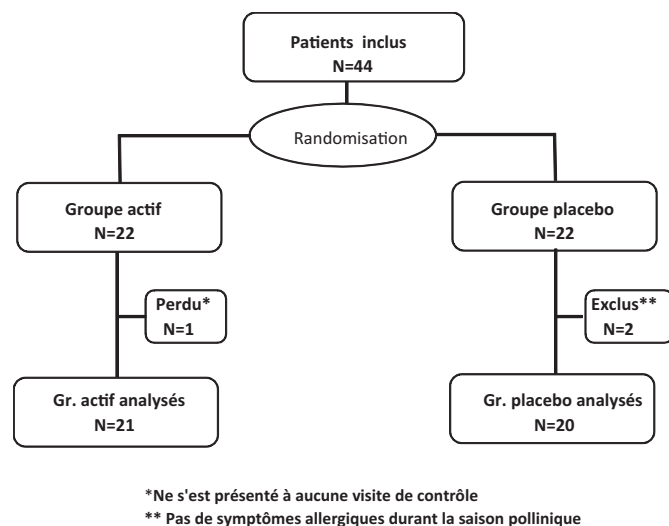


Fig. 1. Population de l'étude.

Tableau 1

Caractéristiques démographiques des patients ($n = 41$).

	Actif	Placebo
	Moyenne $\pm$ écart-type (minimum–maximum)	Moyenne $\pm$ écart-type (minimum–maximum)
Âge (années)	19,2 $\pm$ 11,0 (7–39)	23,1 $\pm$ 9,0 (6–41)
	n (%)	n (%)
Enfants (6–15 ans)	11 (52,4)	5 (25,0)
Jeunes adultes (16–25 ans)	5 (23,8)	6 (30,0)
Adultes (> 25 ans)	5 (23,8)	9 (45,0)
Sexe masculin/féminin	11/10	14/6

Tableau 2

Composition du 2L[®] ALERG.

Interleukine 1	17 CH
Interleukine 4	17–27 CH
Interleukine 5	17 CH
Interleukine 6	17 CH
Interleukine 10	17 CH
Interleukine 12	9 CH
Interleukine 13	17 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha	17 CH
Transforming Growth Factor Beta	5 CH
Poumon histamine	15 CH
SNA HLA II-01	18 CH

2.3. Protocole d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, dont le protocole a été préalablement soumis au comité d'éthique de la clinique Saint-Luc à Bouge (Belgique) et accepté. Un consentement éclairé a été obtenu de tous les patients ou de leurs parents pour les patients mineurs.

Après une visite préalable V0 destinée à vérifier les critères d'inclusion/exclusion, les patients ont été revus à trois reprises : V1 (visite d'inclusion) avec remise du traitement et du carnet journalier, V2 (visite intermédiaire) environ deux mois plus tard et V3 (visite finale) environ quatre mois après V1 ou éventuellement plus tôt en cas de sortie prématurée de l'étude.

Les patients ont pris la médication active ou le placebo à raison d'une gélule par jour le matin à jeun pendant quatre mois. Tous les patients ont commencé le traitement entre le 15 mars et le 15 avril 2004, soit un à deux mois avant la pollinisation habituelle des graminées, et l'ont terminé entre le 15 juillet et le 15 août 2004.

2.4. Critères d'inclusion

Ont été inclus, les patients remplissant tous les critères suivants : âge minimum six ans (pas de limite supérieure d'âge fixée) ; pas d'exacerbation aiguë de rhinite allergique ou d'asthme lors de l'inclusion ; pas d'immunothérapie pour les graminées depuis au moins deux ans ; rhume des foins symptomatique depuis au moins deux saisons et confirmé par des tests cutanés positifs et/ou la présence d'IgEs pour les graminées (*prick-test* défini comme positif si supérieur ou égal à la moitié du témoin négatif ; IgEs positives si au moins de

classe 3 ($\geq 3,5$ kU/L) ; ces tests devaient avoir été faits durant l'année précédant l'étude ou au plus tard à la première visite (V0).

2.5. Critères d'exclusion

Ont été exclus, les patients remplissant au moins un des critères suivants : participation à une étude clinique dans les trois mois précédents ; intention de voyager dans une zone géographique pollinique très différente de la Belgique avant fin juin ; prise de corticostéroïdes oraux au long cours ; prise de corticostéroïdes inhalés nasaux ou bronchiques au long cours (la prise intermittente durant la saison était autorisée à condition d'être mentionnée dans le carnet journalier) ; prise chronique de bêta 2 mimétiques de longue durée (usage ponctuel de bêta mimétiques permis à condition d'être mentionné dans le carnet journalier) ; immunothérapie en cours pour les graminées ou arrêtée depuis moins de deux ans ; allergie symptomatique aux pollens d'arbres (une sensibilisation asymptomatique était permise) ; présence d'autres pathologies cliniquement significatives (cardiovasculaires, hépatiques, rénales, auto-immunitaires, hématologiques, neurologiques, psychiatriques, endocrines, néoplasiques) pouvant interférer avec le bon déroulement de l'étude.

2.6. Objectifs de l'étude

L'objectif primaire était l'évaluation des symptômes de rhume des foins dans le groupe actif versus placebo durant la saison pollinique. L'objectif secondaire était l'évaluation de la consommation de MS dans les deux groupes, selon un score médicamenteux spécifique. Tous ces éléments ont été notés par le patient une fois par jour dans un carnet journalier, le matin au moment de prendre le traitement, durant les quatre mois de l'étude.

2.7. Score symptômes

Les symptômes de pollinose (éternuements, rhinorrhée, prurit nasal, prurit oculaire et obstruction nasale) ont été évalués quotidiennement par les patients sur une échelle allant de 0 (absence de symptômes) à 3 (symptômes sévères), soit un score total variant de 0 à 15 (T5SS ou Total 5 Symptoms Score)

[10]. L'asthme n'a pas été évalué (il y avait très peu de patients asthmatiques dans cette étude).

2.8. Score médicamenteux et médications de secours (MS)

Des MS ont été autorisées à la demande selon un protocole préétabli pour chaque patient à la V1. Les MS ont été codifiées préalablement selon une échelle originale qui se voulait aussi proche que possible de la vie réelle (Tableau 3). Les MS autorisées en traitement d'appoint de première intention étaient les antihistaminiques par voie orale (deux points par jour d'utilisation) ou locale (nasale ou oculaire ; un point par jour), et le cromoglycate oculaire (un point par jour). Les MS autorisées en cas d'échec ou d'insuffisance du traitement d'appoint ci-dessus étaient les corticoïdes locaux nasaux (un point par jour d'utilisation). En cas d'asthme, étaient autorisés les bêta 2 mimétiques à courte durée d'action avec ou sans anticholinergique associé, les bêta 2 mimétiques à longue durée d'action et les corticoïdes locaux bronchiques, mais les médications antiasthmatiques n'ont pas été codifiées vu le peu de patients qui les ont utilisées. Les corticoïdes par voie orale ou parentérale ainsi que les antileucotriènes n'étaient pas autorisés.

2.9. Score global

Étant donné le lien existant entre la prise de MS et les symptômes, un score global a été calculé, résultant de l'addition des échelles de symptômes et MS rendues équipotentes (de 0 à 15 points chacune). Le score global est donc une expression du score symptômes modulé par le score médicamenteux, anticipant la méthodologie actuellement préconisée pour le développement de médications à visée antiallergique [11,12].

2.10. Comptages polliniques

Les comptages polliniques (Fig. 2) publiés par l'Institut scientifique de santé publique Louis-Pasteur (Bruxelles) ont été

Tableau 3

Codification des médications de secours (MS).

	Nombre de points par jour d'utilisation
Antihistaminique oral	2
Antihistaminique local (nasal ou oculaire)	1
Corticoïde local (nasal ou bronchique)	1
Gouttes oculaires (cromoglycate)	1
Autres médicaments	0

utilisés avec l'aimable autorisation du Dr. Sc. Nicole Nolard, pour définir le début de la période principale de pollinisation des graminées, la durée de la pollinisation ainsi que son intensité. Ces comptages polliniques ont été mis en relation avec les scores de symptômes et de MS.

2.11. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par une équipe indépendante du promoteur et de l'investigateur. Seules les données collectées au cours de la période du pic des pollens de graminées ont été prises en compte (11 jours, du 4 au 14 juin 2004). À ce moment, les deux groupes prenaient leur traitement (actif ou placebo) depuis deux mois en moyenne.

Pour l'analyse globale sur la période correspondant au pic pollinique, la normalité des distributions des scores symptômes et médicamenteux a été vérifiée par le test de Shapiro avant l'application des tests paramétriques d'analyse de variance (Anova).

Pour les études longitudinales (évolution des scores individuels en fonction du temps), une Anova pour mesures répétées, faisant appel à un modèle mixte (mélange de variables qualitative et quantitative), a été réalisée au moyen du logiciel JMP 6 (SAS). Une correction de Welch a été appliquée pour tenir compte de l'inégalité des variances entre les groupes actif et placebo.

La comparaison du pourcentage de jours sans médication (JSM) a été effectuée sur base d'un test de comparaison 2×2 de Fisher.

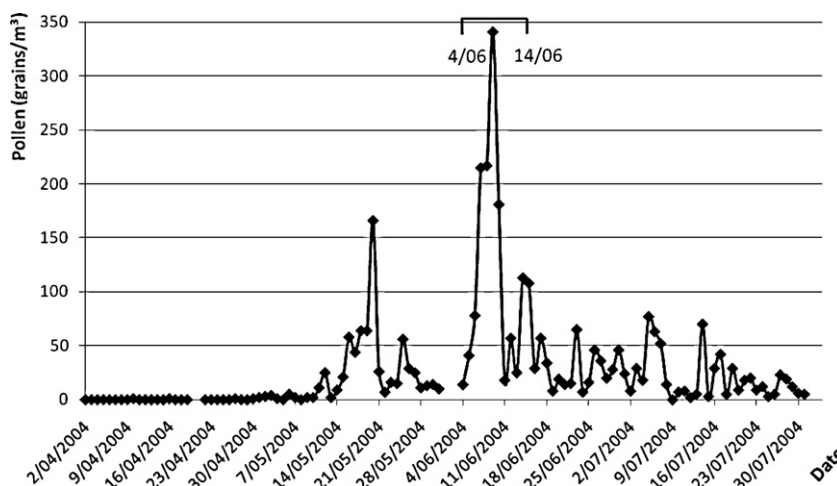


Fig. 2. Comptages polliniques (grains/m³) durant la saison des graminées 2004 : capteur de Marche-en-Famenne (avec l'aimable autorisation de N. Nolard, Institut de santé publique Louis-Pasteur, Bruxelles).

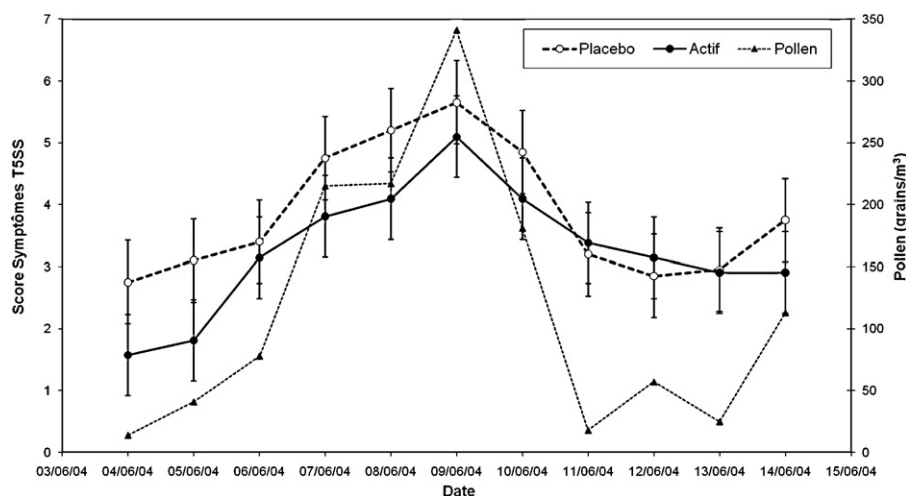


Fig. 3. Comptages polliniques et évolution du score symptômes (T5SS ; moyenne et écart-type) dans les groupes actif et placebo pendant la période d'étude.

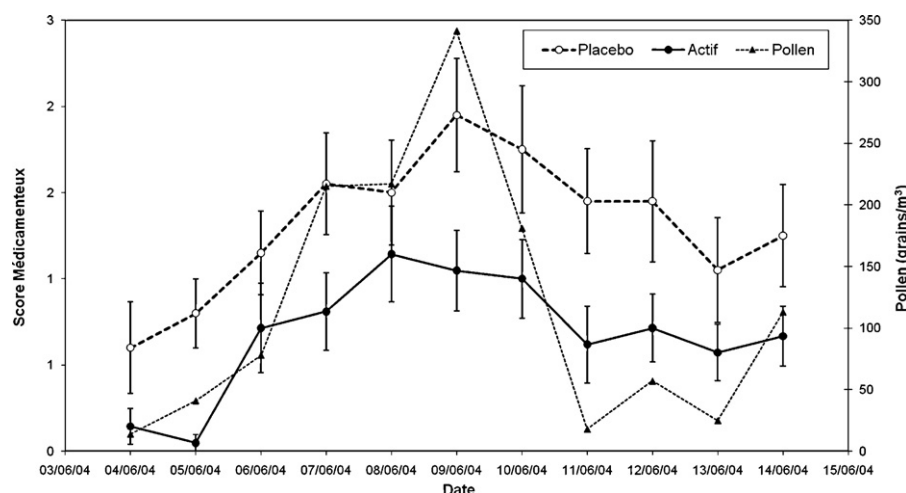


Fig. 4. Comptages polliniques et évolution du score médicamenteux (moyenne et écart-type) dans les groupes actif et placebo pendant la période d'étude.

3. Résultats

3.1. Score symptômes

Durant le pic pollinique, le score symptômes des groupes actif et placebo, reporté sur un graphique en fonction du temps, montre deux profils assez peu distincts (Fig. 3). Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de la médication active sur le score symptômes ($p = 0,33$).

3.2. Score médicamenteux

L'analyse globale du score médicamenteux montre une diminution significative des prises médicamenteuses dans le groupe actif ($p = 0,03$; Fig. 4), résultat confirmé par l'analyse longitudinale sur les 11 jours du pic pollinique ($p = 0,002$). Durant le pic pollinique, les prises médicamenteuses atteignent en moyenne 7,5 points dans le groupe actif versus 14,5 points dans le groupe placebo (-48%).

3.3. Nombre de jours sans prise de médication secours (JSM)

Le nombre de JSM dans le groupe actif est de 138/231 jours (59,7 %), contre 89/220 jours (40,5 %) dans le groupe placebo, soit un gain d'environ 20 % de JSM pour le groupe actif versus placebo ($p < 0,0001$; test de Fisher).

3.4. Score global

La Fig. 5 montre deux profils bien distincts du score global entre les groupes actif et placebo. Bien que le score global soit 1,5 fois plus bas dans le groupe actif que dans le groupe placebo, la différence entre les deux groupes n'atteint pas le seuil de signification statistique en analyse globale ($p = 0,080$). En revanche, l'analyse longitudinale met en évidence un effet nettement significatif du traitement actif ($p = 0,017$).

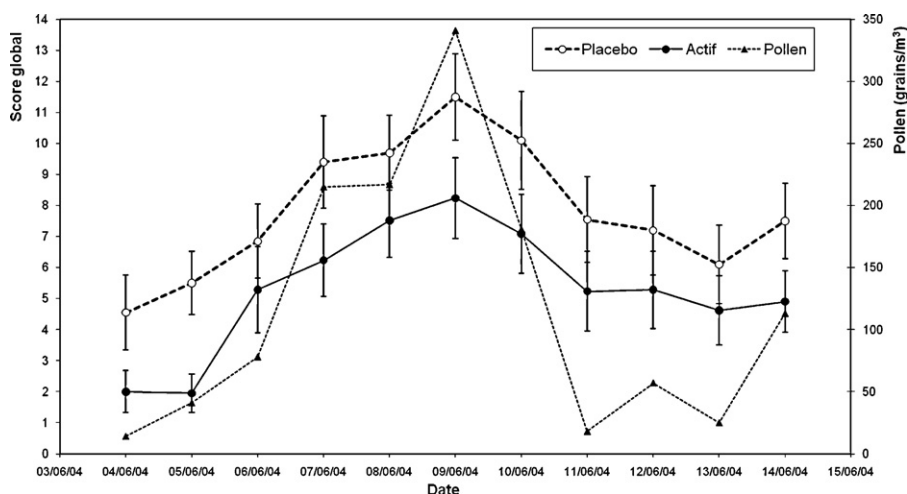


Fig. 5. Comptages polliniques et évolution du score global (moyenne et écart-type) dans les groupes actif et placebo pendant la période d'étude.

3.5. Tolérance

Aucun effet secondaire n'a été observé, ni dans le groupe actif, ni dans le groupe placebo.

4. Discussion

Globalement, le traitement a été bien suivi et les carnets journaliers complétés correctement jusqu'à la mi-juin 2004, soit après le pic pollinique qui est survenu durant la première quinzaine de juin. Le choix de la période d'analyse (du 4 au 14 juin) résulte de la disponibilité des comptes polliniques et des données cliniques. Trois patients ont été exclus : deux patients du groupe placebo dont l'analyse des carnets journaliers n'a montré aucun symptôme de rhume des foins, alors qu'ils remplissaient tous les critères d'inclusion ; une patiente du groupe actif, qui ne s'est présentée à aucune visite de contrôle et qui n'a pas pu être retrouvée.

Le but de cette étude était de mettre en évidence l'efficacité clinique du 2L[®] ALERG dans le rhume des foins. L'objectif primaire était d'analyser le score symptômes dans les deux groupes ; la différence entre le groupe actif et le groupe placebo n'a pas atteint le seuil de signification statistique ($p = 0,33$).

Le score médicamenteux, objectif secondaire, a été élaboré par l'investigateur principal avant la levée du code selon une échelle originale qui se voulait la plus proche possible de la vie réelle des patients. Ce type de score est de plus en plus utilisé actuellement [6]. Son utilisation a permis de détecter une diminution très significative de la consommation médicamenteuse dans le groupe traité par micro-immunothérapie.

Étant donné la discordance entre les résultats du score symptômes d'une part, et du score médicamenteux d'autre part, la question de l'indépendance de ces deux scores s'est posée. En effet, il semble évident que les symptômes du patient sont influencés par les MS qu'il prend, et que les MS sont justifiées par les symptômes. Cela nous a donné l'idée de construire un score global qui tiendrait compte à la fois des symptômes cliniques et de la consommation médicamenteuse. Nous avons postulé que les deux scores avaient un

poids égal dans les résultats. En pratique, le score global considéré dans ce travail a donc été calculé en additionnant, pour chaque patient et pour chaque jour de traitement, le score symptôme et le score médicamenteux, après avoir au préalable rendu équipotentes les deux échelles de mesures ; le score symptômes variant de 0 à 15 et le score médicamenteux de 0 à 5, le score médicamenteux a été multiplié par trois, ce qui donne un score global allant de 0 à 30. Il est assez compréhensible que le score symptômes seul n'ait pas révélé de différence significative. En effet, comme les patients pouvaient prendre toutes les MS autorisées pour leur confort durant la saison, les symptômes ont été minimisés dans les deux groupes. Cela est confirmé par l'allure très similaire des graphiques et des résultats du score médicamenteux, d'une part, et du score global, d'autre part (Fig. 4 et 5).

Ces figures montrent également que les deux groupes ne sont pas comparables au début de la période analysée : le groupe actif a déjà, dès le premier jour, un score médicamenteux et un score global plus bas que le groupe placebo. Dans la mesure où les deux groupes avaient un score symptômes nul en début de saison (données non montrées), ce bénéfice pourrait être expliqué par un effet immunorégulateur du 2L[®] ALERG, comme si le système immunitaire était déjà informé et prêt à affronter l'évènement pollinique.

5. Conclusion

La présente étude est à notre connaissance la première étude qui évalue une médication issue de la micro-immunothérapie par les méthodes classiques (double insu contre placebo). Le 2L[®] ALERG est efficace dans le traitement du rhume des foins et très bien toléré, aucun effet secondaire n'ayant été rapporté. Cette efficacité clinique est objectivée par une diminution significative de la consommation médicamenteuse et du score global symptômes-médicaments. D'autres études sont cependant nécessaires pour définir la place de cette nouvelle approche immunomodulatrice dans la pratique clinique allergologique.

Déclaration d'intérêts

X. Van der Brempt : essai clinique : en qualité d'investigateur principal pour LABO'LIFE.

J. Cumps : intervention ponctuelle : rapport d'expertise en biostatistiques pour LABO'LIFE.

E. Capieaux : intérêts financiers dans l'entreprise LABO'-LIFE.

Remerciements

Remerciements au Dr Pierre Dorfman pour sa participation active dans la finalisation du manuscrit, au pharmacien Alain Lejeune pour ses conseils durant l'évaluation et à la pharmacienne Nicole Lena pour la mise à disposition des placebos.

Références

- [1] Global Allergy and Asthma European Network. (<http://www.ga2len.net>)
- [2] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 2008;63(Suppl. 86): 8–160.
- [3] Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *Allergy* 2009;64(suppl. 91):1–59.
- [4] Calderon M, Mösges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2010;65: 420–34.
- [5] Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (suppl.):S306–13.
- [6] Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009;64:179–86.
- [7] Jenaer M. Micro-immunothérapie : la méthode. France: Institut 3IDI; 2002, 250 p.
- [8] Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004;112:352–63.
- [9] Van der Brempt X, Cumps J, Capieaux E. Efficacité clinique du 2LALERG, un nouveau traitement de type immunomodulateur par voie sublinguale dans le rhume des foins. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:287–8.
- [10] Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:838–44.
- [11] Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy* 2007;62:1023–8.
- [12] Committee for medicinal products for human use. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/2006. London. European Medicines Agency. Pre-authorisation evaluation of medicines for human use. 20 November 2008.