

## From nasal to sublingual immunotherapy in allergic rhinitis

---

# “Clinical review and practical use of Monomeric Allergoid”



“S. Pio” Hospital – Dept. of Internal Medicine  
- IMID UNIT -  
Campi Salentina – Lecce (Italy)

# Allergen-Specific Immunotherapy

In relazione agli effetti immunologici indotti, l'ITS deve essere considerata come l'unico trattamento capace di agire sulle cause, e non solo sui sintomi, dell'allergia e di modificarne la storia naturale

With relation to induced immunologic effects, SIT must be regarded as the only treatment capable of acting on causes, not only on symptoms, of allergy and of altering its natural history

## Punti chiave

caratterizzano questo trattamento, soprattutto nella sua formulazione "alternativa" rispetto a quella iniettiva ... in particolare la formulazione *sub-linguale* che coinvolge superfici mucosali assai estese e soprattutto dotate di potenti strutture di elaborazione immunologica:

- MALT: mucosa-associated lymphoid tissue
  - GALT: gut-associated
  - NALT: nose or nasopharynx-associated
  - SALT/DALT: salivary gland- or duct-associated
  - BALT: bronchus-associated (not in adults)
  - LALT: larynx-associated
- FAE: follicle-associated epithelium (microfold or M cells)
- PP: Peyer's patch (distal small intestine)
- MLN: mesenteric lymphnode

## Key points

**Among the key points that characterize this treatment, especially in its formulation as an "alternative" to injection treatment ... specifically in its sub-lingual formulation involving large mucous surfaces with powerful structures of immunologic elaboration, such as:**

- MALT: mucosa-associated lymphoid tissue
  - GALT: gut-associated
  - NALT: nose or nasopharynx-associated
  - SALT/DALT: salivary gland- or duct-associated
  - BALT: bronchus-associated (not in adults)
  - LALT: larynx-associated
- FAE: follicle-associated epithelium (microfold or M cells)
- PP: Peyer's patch (distal small intestine)
- MLN: mesenteric lymph node

# Allergen-Specific Immunotherapy

In relazione agli effetti immunologici indotti, l'ITS deve essere considerata come l'unico trattamento capace di agire sulle cause, e non solo sui sintomi, dell'allergia e di modificarne la storia naturale

With relation to induced immunologic effects, SIT must be regarded as the only treatment capable of acting on causes, not only on symptoms, of allergy and of altering its natural history

## Punti chiave

### 1. I vantaggi

02. L'esclusività
03. Le caratteristiche
04. La farmacocinetica
05. Il meccanismo immunitario
06. La titolazione
07. Le forme farmaceutiche
08. L'efficacia
09. La tollerabilità/sicurezza
10. Gli studi clinici
11. La posologia

## Key points

### 1. Advantages

02. Exclusivity
03. Characteristics
04. Pharmacokinetics
05. Immune mechanism
06. Titration
07. Pharmaceutical forms
08. Efficacy
09. Tolerability/safety
10. Clinical studies
11. Dosage

# Allergen-Specific Immunotherapy

## I vantaggi per il paziente:

- Un vaccino a traumatico
- Un vaccino di più facile utilizzo
- Un miglior rapporto costo/beneficio
- Più favorevolmente accettato

## Patient benefits:

- A non traumatic vaccine
- Easier to use
- Better cost/benefits relationship
- More favourably accepted

*una migliore  
Qualità di Vita*



*a better  
Quality of Life*



Edward Jenner 1749-1823

## The first vaccine

(vaccino contro il Vaiolo)



Albert Sabin 1906-1993

## The polio “attenuated” vaccine

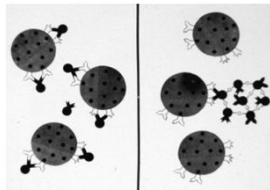
(vaccino per la Poliomielite composto con virus attenuati)



Clostridium tetani

## “Attenuated” protein vaccines: tetanus toxoid

(vaccini composti con proteine attenuate: tossina tetanica inattivata con formalina)



Natural allergens (left) and polymerized allergoids (right)

## “Attenuated” protein vaccines: polymerized allergoids

(nella scia dei vaccini composti con proteine attenuate si collocano gli allergoidi inizialmente polimerici, poi - più opportunamente - monomerici )



Paolo Falagiani



Gianni Mistrello

## “Attenuated” protein vaccines: **monomeric allergoids**

Tra le vie saggiate per ottenere una formulazione del vaccino antiallergico capace di assicurare - oltre che una **opportuna biodistribuzione** ed un'attesa **efficacia clinica** - anche un'adeguata tollerabilità

# Monomeric Allergoid

Among the pathways tested to achieve a formulation for an anti-allergy vaccine capable of guaranteeing, besides an appropriate biodistribution and the expected clinical efficacy, also an adequate tolerability

REDUCED IgE BINDING  
RETAINED IMMUNOGENITY

RESISTANCE  
TO DIGESTION

Clinical Safety  
Compliance

Mechanims  
Clinical Efficacy

Favourable  
biodistribution

**EFFICIENCY**

*“the ratio of useful work performed to the total energy expended”*

# Specific Monoid Immunotherapy

## Peculiarità

### *Vaccino costituito con* **ALLERGOIDE CARBAMILATO MONOMERICO** *(Monoide)*

Obtained by carbamylation of amino groups (lysine) of allergenic proteins according to the formula: allergen-NH<sub>2</sub> + KCNO pH 9,3 → allergen-NH-CO-NH<sub>2</sub>

vaccino composto da estratti allergenici sottoposti ad una modifica chimica  
- **la carbamilazione** -  
in grado di sostituire alcune parti delle loro componenti proteiche, senza alterare le dimensioni molecolari originali dell'allergene, così facilitandone, tra l'altro, l'assorbimento a livello delle mucose

## Peculiarities

### *Vaccine composed of* **MONOMERIC CARBAMYLATED ALLERGOID** *(Monoid)*

Obtained by carbamylation of amino groups (lysine) of allergenic proteins according to the formula: allergen-NH<sub>2</sub> + KCNO pH 9,3 → allergen-NH-CO-NH<sub>2</sub>

Vaccine prepared from allergenic extracts chemically altered by  
- carbamylation -  
a reaction capable of replacing parts of the protein components of the allergen, without altering its original molecular dimensions, thus facilitating, among other functions, its absorption by the mucosa



# Specific Monoid Immunotherapy

## Peculiarities

Estratti allergenici modificati chimicamente con lo scopo di diminuirne la allergenicità

minore allergenicità

=

minore capacità di interreagire con IgE

quindi

minore capacità di innescare la reazione allergica di *I tipo* con liberazione dei mediatori

La necessità di sviluppare gli allergoidi scaturisce dalla non infrequente osservazione (↑ SCIT) di reazioni indesiderate, locali e sistemiche

Allergenic extracts chemically altered in order to decrease their allergenicity

less allergenicity

=

less capability of inter-reaction with IgEs

therefore

less capability of triggering a *type 1* allergic reaction with the consequent release of mediators

The need for allergoid development stems from the not infrequent observation (↑ SCIT) of unwanted local and systemic reactions



# Specific Monoid Immunotherapy

Naturalmente è necessario  
che gli allergoidi  
mantengano  
la immunogenicità

cioè

la capacità di realizzare comunque  
un effetto protettivo  
per esempio attraverso la capacità di  
indurre la produzione di IgG specifiche  
che reagiscono con gli allergeni naturali

Of course, it is necessary  
that the allergoids maintain  
immunogenicity

that is,

the ability to always achieve  
a protective effect  
e.g., through the capability of inducing  
the production of specific IgGs  
reacting with natural allergens

# Specific Monoid Immunotherapy

Gli allergoidi tradizionali, sviluppati a partire dagli anni '70 e tuttora in produzione, sono ottenuti per polimerizzazione con aldeidi, formaldeide o glutaraldeide, e sono quindi caratterizzati da dimensioni molecolari enormi (>1.000 kDa) rispetto agli allergeni naturali (10-40 kDa)

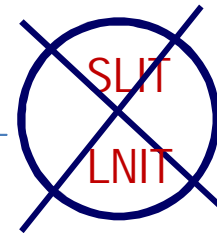
Traditional allergoids, developed since the 1970s and still produced today, are obtained by polymerization of aldehydes, formaldehyde or glutaraldehyde, and are therefore characterized by enormous molecular sizes (>1.000 kDa) if compared with natural allergens (10-40 kDa)

Questa caratteristica ne confina l'uso alla terapia iniettiva

This characteristic limits their use to injection therapy

...non essendo pensabile che, con tali dimensioni, essi possano venire assorbiti attraverso le mucose

...since their sizes tend to prevent absorption by the mucosa



Dopo vari tentativi sperimentali, la soluzione del problema è stata identificata nella carbamilazione a pH alcalino, che conduce alla sostituzione di gran parte dei gruppi amminici, prevalentemente quelli della lisina

After a number of trial efforts, the solution to the problem was identified in alkaline pH carbamylation, which leads to the replacement of a great part of amine groups, mainly lysine groups

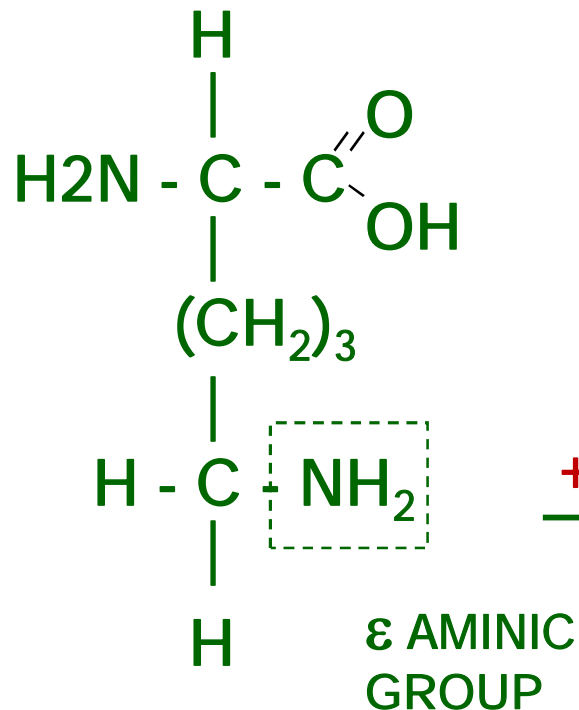
# Specific Monoid Immunotherapy

Questa modifica chimica porta ad una netta diminuzione della potenza allergenica (cioè la capacità di reagire con le IgE) e, di conseguenza, ad una maggiore sicurezza d'uso

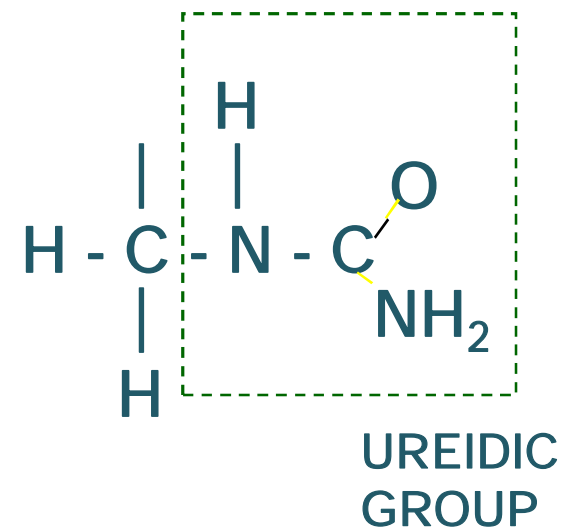
This chemical modification leads to a marked decrease in the allergenic power (i.e., the capacity to react with IgE<sub>s</sub>) and, consequently, to a safer use

## REACTION with KCNO

### LYSINE:



### HOMOCITRULLINE:



## Properties of Monoid

### Ridotta Allergenicità

Studi negli animali condotti con questi allergoidi monomerici hanno dimostrato una drammatica diminuzione della interazione con le IgE specifiche

### Reduced Allergenicity

Studies in animals performed with these allergoids show a dramatic decrease in the interaction with specific IgE<sub>s</sub>

### Elevata Capacità Immunogenica

...e al tempo stesso il mantenimento delle capacità immunogeniche cross-reagenti con i corrispondenti allergeni nativi

### High Immunogenic Capacity

...and, at the same time, maintainance of immunogenic capacities cross-reacting with the corresponding native allergens

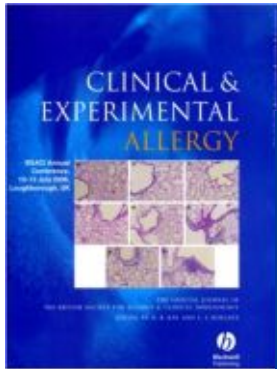
Mistrello G, Brenna O, Roncarolo D, Zanoni D, Gentili M, Falagiani P. - *Chemically modified monomeric allergens: immunologic and physicochemical characterization*. *Allergy* 1996;51:8-15

Studies in humans show that these allergoids have the capacity:

- to decrease the allergen-induced proliferation of T lymphocytes  
ridurre la proliferazione allergene-indotta dei linfociti T
- to increase IL-10 production (indication of specific Treg activation)  
aumentare la produzione di IL-10 (segno di attivazione di Treg specifici)
- to promote switching from T<sub>H</sub>2 to T<sub>H</sub>1, so as to increase INF- $\gamma$  production and to decrease IL-4 production in lymphocyte cultures  
promuovere lo switch da T<sub>H</sub>2 a T<sub>H</sub>1, aumentando, nelle culture linfocitarie, la produzione di INF- $\gamma$  e diminuendo quella di IL-4

Cosmi L, Santarasci V, Angeli R et al., *Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- $\gamma$  and interleukin-10-production*, in "Clin Exper Allergy" 2006, n. 36, pp. 261-272

# Specific Monoid Immunotherapy



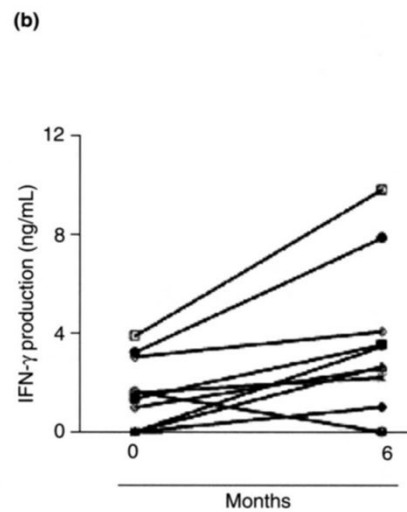
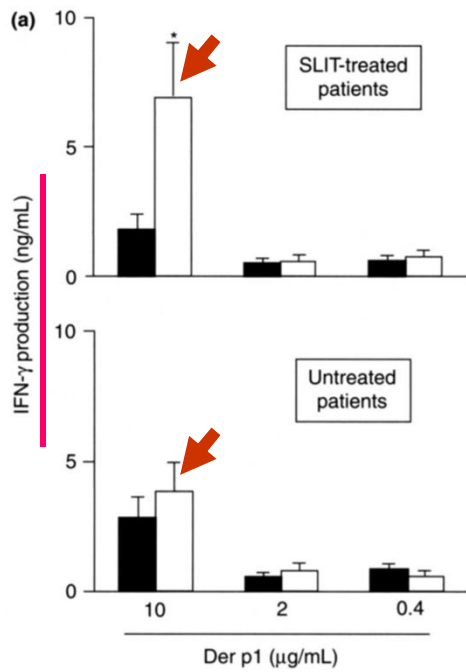
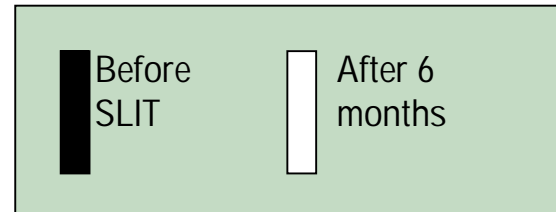
doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02429.x  
**ORIGINAL PAPER**

Clinical and Experimental Allergy 36, 261-272  
 © 2006 Blackwell Publishing Ltd

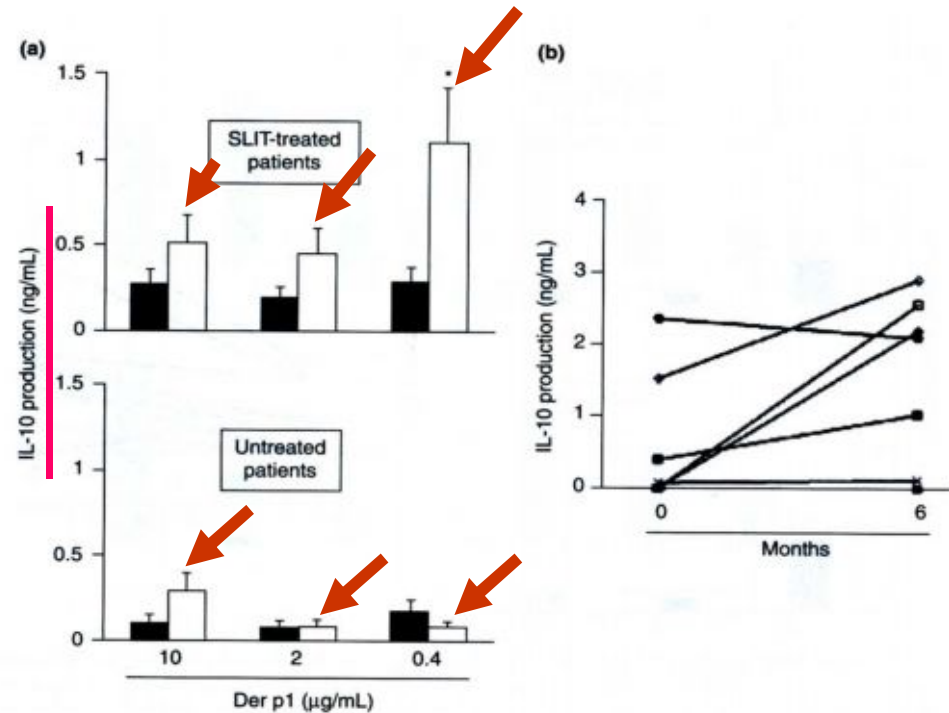
**Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- $\gamma$ - and interleukin-10-production**

L. Cosmi<sup>1</sup>\*, V. Santarlasci<sup>1</sup>\*, R. Angelini<sup>1</sup>\*, F. Liotta<sup>1</sup>\*, L. Maggi<sup>1</sup>\*, F. Frosali<sup>1</sup>\*, D. Rossi<sup>1</sup>\*, P. Falagiani<sup>1</sup>\*, G. Riva<sup>1</sup>\*, S. Romagnani<sup>1</sup>\*, F. Annunziato<sup>1</sup> and E. Maggi<sup>1</sup>\*

\*Center of Research, Transfer, High Education 'DENOTE', University of Florence, Firenze and <sup>1</sup>Lofarma Allergeni, SpA, Milano, Italy

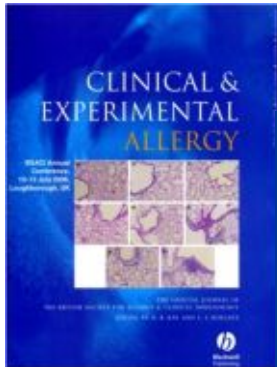


Attivazione specifici Treg:  $\uparrow$  IL-10



Switch  $T_H2 > T_H1$   
 $\uparrow$  produzione di INF- $\gamma$ , nelle culture linfocitarie  
 $\uparrow$  INF- $\gamma$  production in lymphocyte cultures

# Specific Monoid Immunotherapy



doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02429.x  
**ORIGINAL PAPER**

Clinical and Experimental Allergy 36, 261-272  
 © 2006 Blackwell Publishing Ltd

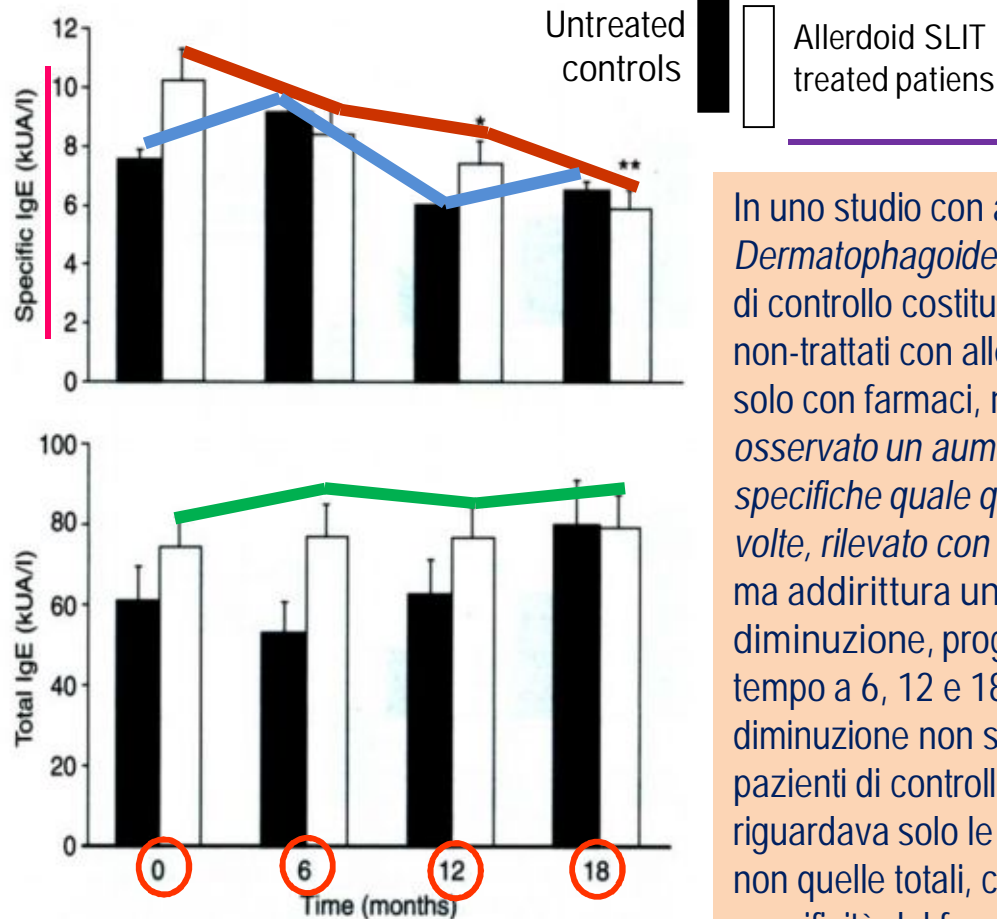
**Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- $\gamma$ - and interleukin-10-production**

L. Cosmi<sup>1</sup>\*, V. Santarlasci<sup>1</sup>\*, R. Angelini<sup>1</sup>, F. Liotta<sup>2</sup>\*, L. Maggi<sup>3</sup>\*, F. Frosali<sup>4</sup>\*, D. Rossi<sup>5</sup>\*, P. Falagiani<sup>1</sup>, G. Riva<sup>1</sup>, S. Romagnani<sup>6</sup>\*, F. Annunziato<sup>6</sup> and E. Maggi<sup>3</sup>\*

<sup>1</sup>Center of Research, Transfer, High Education 'DENOTE', University of Florence; <sup>2</sup>Firmatec and <sup>3</sup>Lofarma Allergeni, SpA, Milano, Italy

It is interesting to analyze the behaviour of allergen-specific IgEs after SLIT with monomeric allergoid

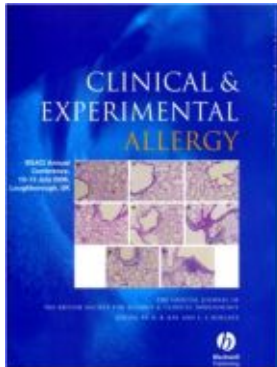
È interessante analizzare il comportamento delle IgE allergene-specifiche dopo SLIT con alleroide monomero



In uno studio con alleroide di *Dermatophagoides*, con un gruppo di controllo costituito da pazienti non-trattati con alleroide-SLIT ma solo con farmaci, non solo *non si è osservato un aumento delle IgE specifiche quale quello, di 4-5 volte, rilevato con allergeni nativi*, ma addirittura una loro diminuzione, progressiva nel tempo a 6, 12 e 18 mesi. Questa diminuzione non si osservava nei pazienti di controllo, inoltre essa riguardava solo le IgE specifiche e non quelle totali, confermando la specificità del fenomeno

A study with *Dermatophagoides* allergoid, in a control group of patients who were not treated with allergoid SLIT, but with medications alone, does not show an increase in specific IgEs, such as the increase by 4-5 times detected in native allergens, but rather a gradual decrease at 6, 12 and 18 months. No such decrease is observed in the control group, and, moreover, it involves only specific, not total, IgEs, thus confirming the specificity of this phenomenon

# Specific Monoid Immunotherapy



doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02429.x

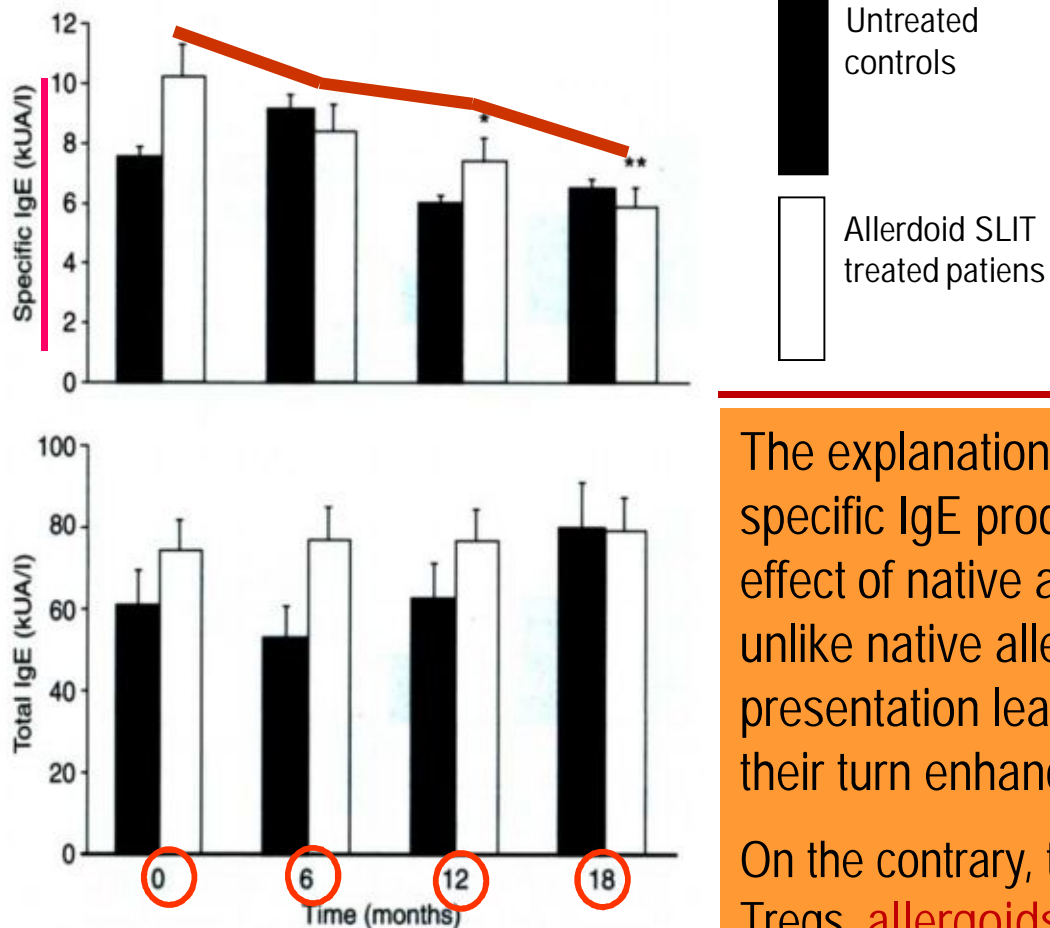
Clinical and Experimental Allergy 36, 261-272  
© 2006 Blackwell Publishing Ltd

## ORIGINAL PAPER

Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- $\gamma$ - and interleukin-10-production

L. Cosmi<sup>1</sup>\*, V. Santarlasci<sup>1</sup>\*, R. Aneghi<sup>2</sup>\*, F. Liotta<sup>3</sup>\*, L. Maggi<sup>4</sup>\*, F. Frosali<sup>5</sup>\*, D. Rossi<sup>6</sup>\*, P. Falagiani<sup>1</sup>\*, G. Riva<sup>1</sup>\*, S. Romagnani<sup>1</sup>\*, F. Annunziato<sup>1</sup> and E. Maggi<sup>1</sup>\*

<sup>1</sup>Center of Research, Transfer, High Education 'DENOTE', University of Florence, Firenze and <sup>2</sup>Lofarma Allergeni, SpA, Milano, Italy



La spiegazione di questo effetto radicalmente diverso degli allergoidi rispetto agli allergeni nativi sulla produzione di IgE allergene-specifiche, si basa sul fatto che gli allergoidi, diversamente dagli allergeni nativi, **NON ATTIVANO** (verosimilmente in ragione delle modificazioni chimiche dei determinanti allergenici) la presentazione IgE-mediata che porta alla cascata di eventi che poi esaltano il comparto  $T_H2$ /IgE.

**Al contrario, grazie alla attivazione dei Treg allergene-specifici, reprimono la produzione delle stesse IgE**

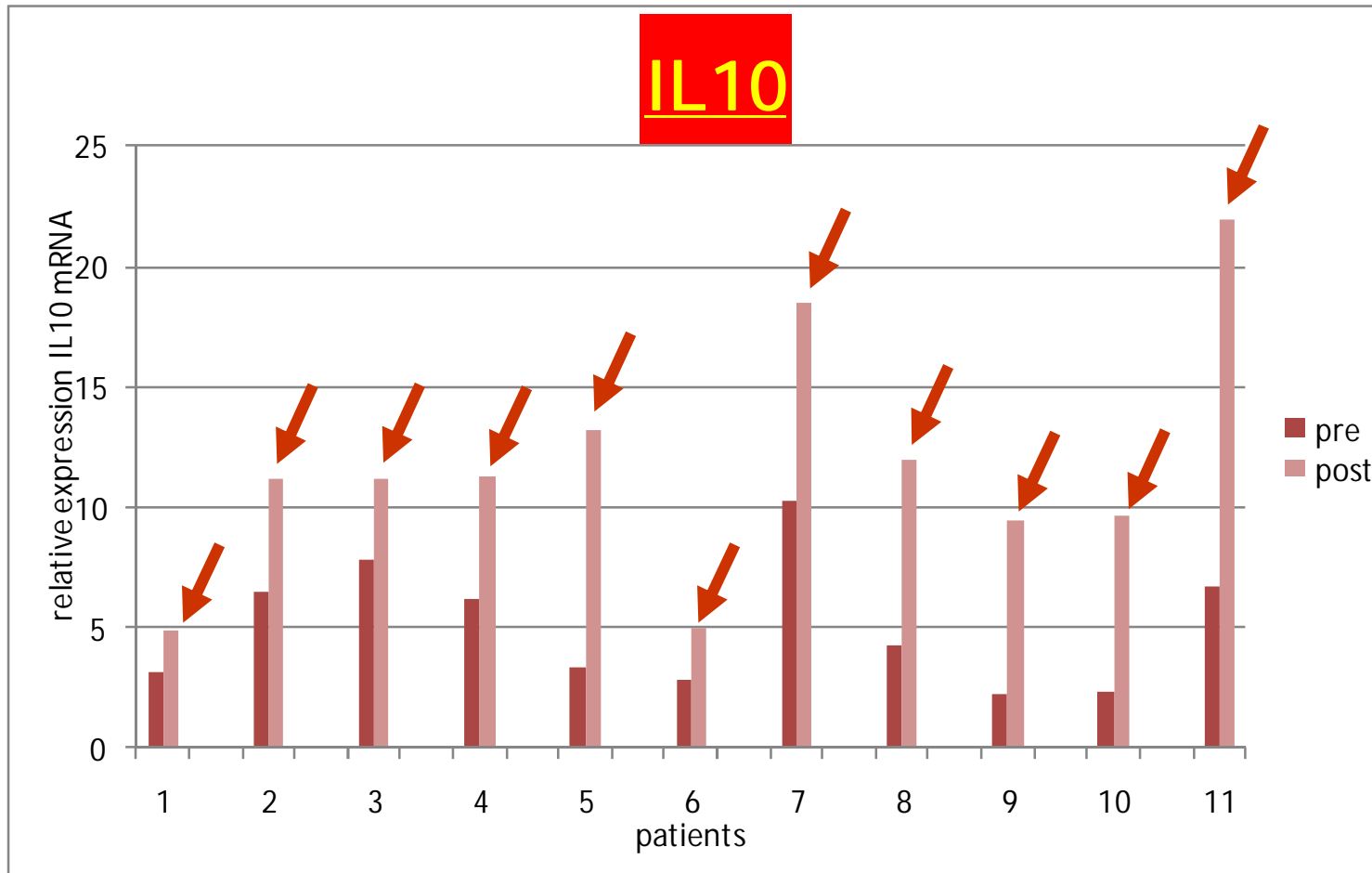
The explanation for this effect of allergoids on allergen-specific IgE production – radically different from the effect of native allergens – lies in the fact that allergoids, unlike native allergens, do not activate IgE-mediated presentation leading to a cascade of events, which, in their turn enhance the interaction complex  $T_H2$ /IgE.

On the contrary, thanks to the activation of allergen-specific Tregs, **allergoids inhibit the very production of IgE<sub>s</sub>**

# Specific Monoid Immunotherapy

**Sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid down-regulates allergen-specific T-cell proliferation and increases IL-10 production**

*Burastero et al. Ann Allergy, Asthma Immunol 2008*





## Properties of Monoid

### Monomericità

valutata all'analisi elettroforetica con SDS-page, grazie alla conservazione delle dimensioni molecolari dell'allergene nativo, garantisce un adeguato assorbimento e, dunque, una migliore BIODISPONIBILITA'

### Monomericity

assessed by SDS-PAGE electrophoretic analysis, thanks to the maintenance of the molecular sizes of the native allergen, guarantees a better **BIOAVAILABILITY**

### Irreversibilità della modifica chimica STABILITA'

*La modifica è irreversibile e inattaccabile dall'azione degli enzimi proteolitici in ambiente gastrointestinale*

### Irreversibility of chemical modification (STABILITY)

*Modification is irreversible and cannot be attacked by the action of proteolytic enzymes in the gastrointestinal environment*

### Resistance to enzymatic degradation

*Bagnasco M. et al.* Farmacocinetica di un allergene e di un allergoide monomero per l'ITS oromucosale in volontari allergici  
*Clinical and Experimental Allergy 2001; 31: 54-60*

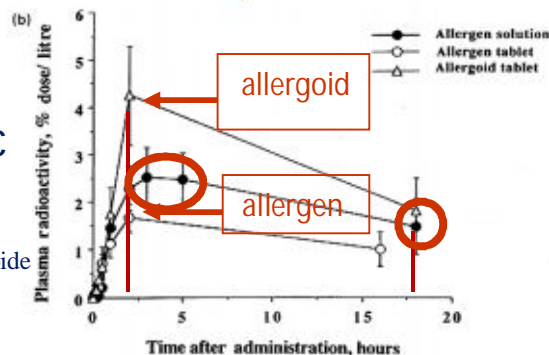
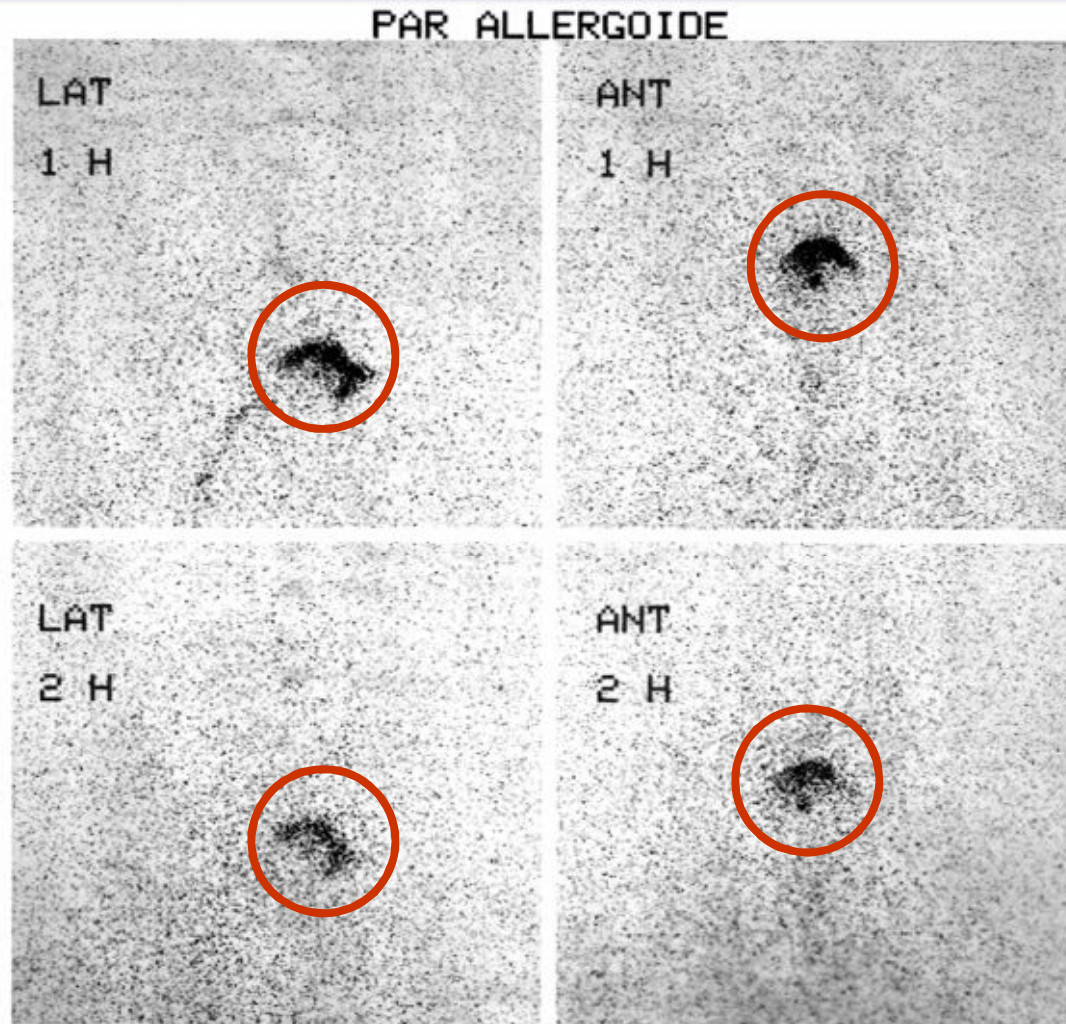


Fig. 3. Plasma radioactivity (% dose/litre ± SEM) at different times after the administration of the allergen and allergoid in tablets from 0-time to 3 hours (a) and from 0-time to 18 h (b). The kinetics of the allergen administered as aqueous solution (historical datum [13]), is also plotted for comparison. ● = allergen solution; ○ = allergen tablet; △ = allergoid.

Radioattività plasmatica (% dose/litro ± SEM) in momenti differenti dopo la somministrazione dell'allergene o allergoide in compresse da 0 a 3 ore (a) e da 0 a 18 ore (b). E' tracciata anche la cinetica dell'allergene somministrato in soluzione acquosa (dato storico), ai fini del confronto.

## Stability in Monoid



**Fig. 2.** Static scintigraphic imaging of the head, acquired 1 hour (upper images) and 2 hours (lower images) after the administration of the tablet containing the radiolabelled allergoid. The lateral view (on the left) and the anterior view (on the right) show the persistence of radioactivity in the mouth even after rinsing.

Immagini da scintigrafia statica del cranio, acquisite 1 ora e 2 ore dopo la somministrazione della compressa contenente l'allergoide radio-marcato.

La visione laterale e quella anteriore mostrano la persistenza nella bocca del composto radiomarcato anche dopo il lavaggio.

---

*Bagnasco M. et al.*

*Clinical and Experimental Allergy 2001; 31: 54-60*

# Specific Monoid Immunotherapy

## Properties of Monoid

### Assenza di tossicità

#### ELEVATA SICUREZZA D'IMPIEGO

*E' stata valutata sull'animale con dosaggi 50 volte superiori a quelli impiegati nella vaccinazione antiallergica dell'uomo*

### Absence of toxicity

#### HIGHER SAFETY

*Assessed in animals with doses 50 times higher than those used for allergy vaccination in humans*

## Safety of sublingual IT with monomeric allergoid

*Lombardi C et al. Allergy 2001;56:989-92*

198 patients: mean age 24.4 yrs - Duration: 9.2-31.9 months - Total administered doses 32.803  
198 pazienti: età media 24.4 anni - Durata mesi: 9.2-31.9 - Dosi totali somministrate: 32.803

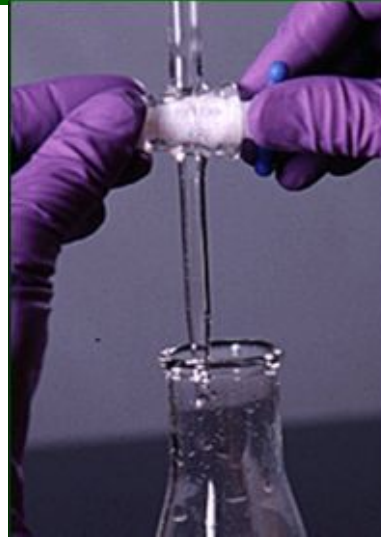
<u>Side effect</u>	<u>Episodes</u>	<u>Grade</u>	<u>Time</u>
Edema of lips	3 (1.5%)	3 mild	<30 min
GI complaints	3 (1.5%)	1 mild 2 moderate	30-12 min
Rhinitis	7 (2.5%)	7 mild	<60 min
Conjunctivitis	1 (0.5%)	1 moderate	45 min
Urticaria	3 (1.5%)	3 moderate	>30 <60 min
TOTAL	17 (7.5%)	--	--

## La Titolazione

L'unità biologica di misura della Immunoterapia Specifica sublinguale con *Allergoide Monomeric*, è la

### *Unità Allergenica (U.A.)*

equivalente ad *1/40 della dose provocativa media dello stesso allergene non modificato*, determinata con il test di provocazione nasale in volontari allergici



## Titration

The biological unit to measure Specific Sublingual Immunotherapy with *Monomeric Allergoid*, is the

### Allergenic Unit (A.U.)

equal to *1/40 of the mean provocative dose of the same unmodified allergen*, estimated by nasal provocation test in allergic volunteers

# SIT with monomeric allergoid

Efficacy 

Assessment of subjective data

Assessment of objective data

VALUTAZIONE DATI SOGGETTIVI

ASSESSMENT OF SUBJECTIVE DATA

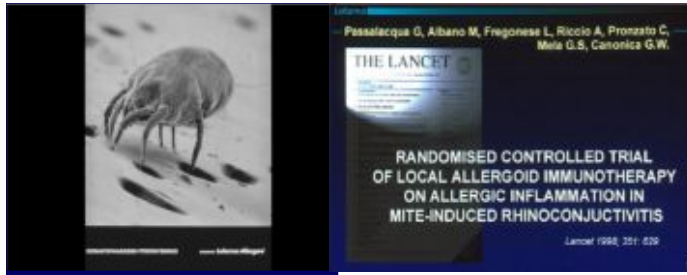
Riduzione dei sintomi d'asma,  
rinite e/o congiuntivite

Decrease in asthma, rhinitis  
and/or conjunctivitis symptoms

Riduzione del consumo dei  
farmaci

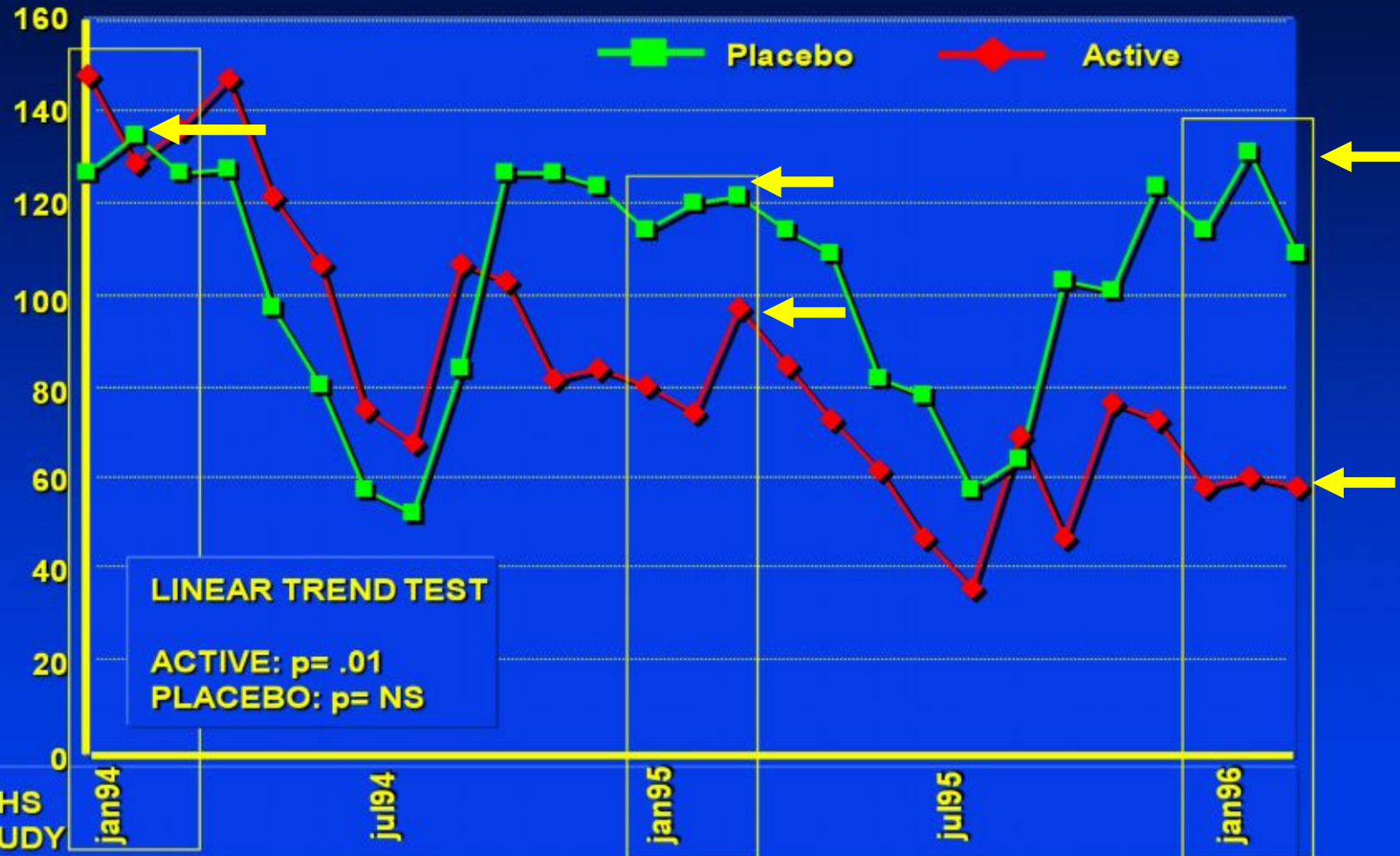
Decrease in medication use

# SIT with monomeric allergoid

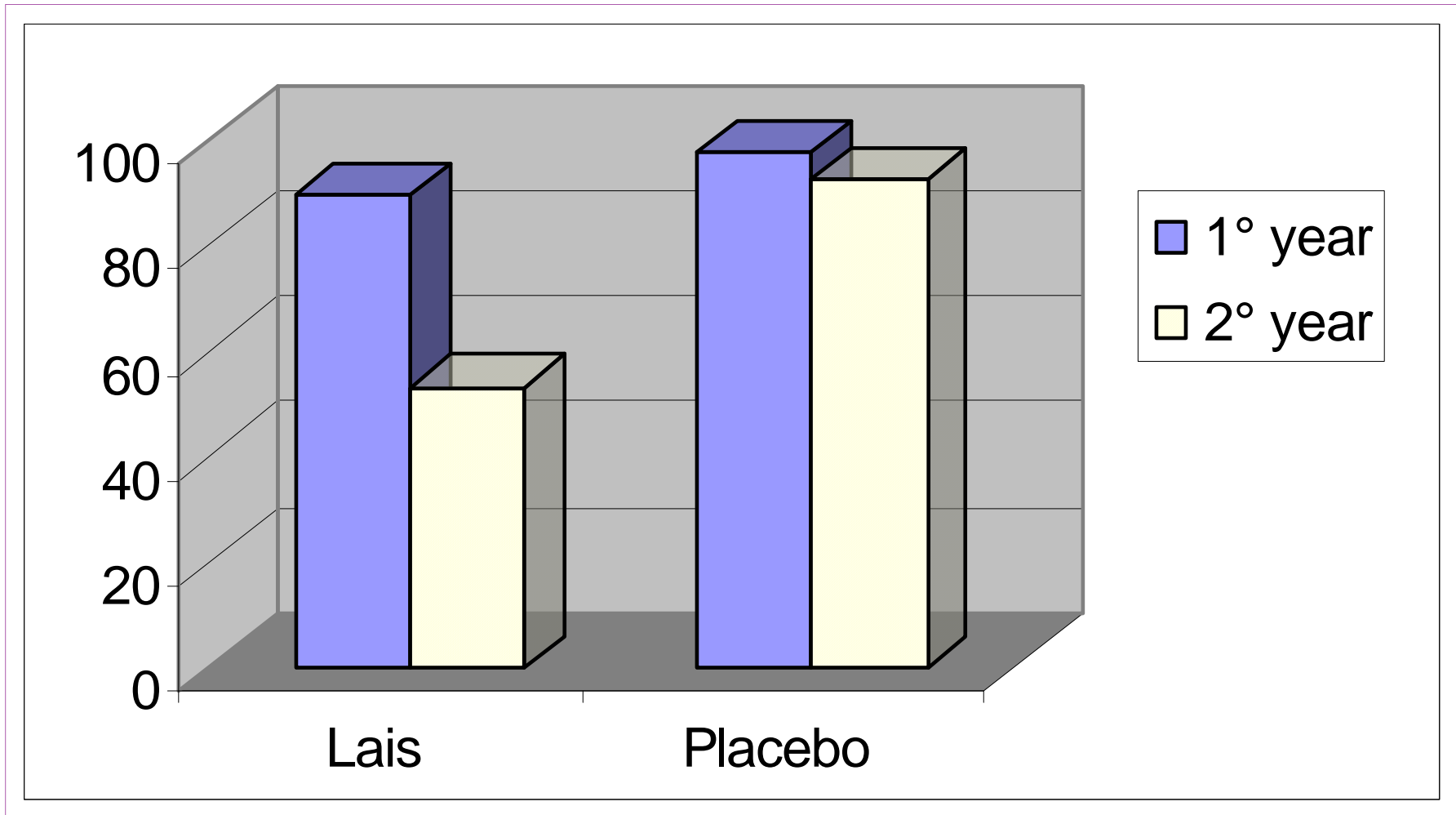


Sperimentazione randomizzata controllata di immunoterapia sublinguale condotta con allergoide su infiammazione allergica nella oculorinite da Dermatofagoidi

## SYMPTOM / MEDICATION SCORES



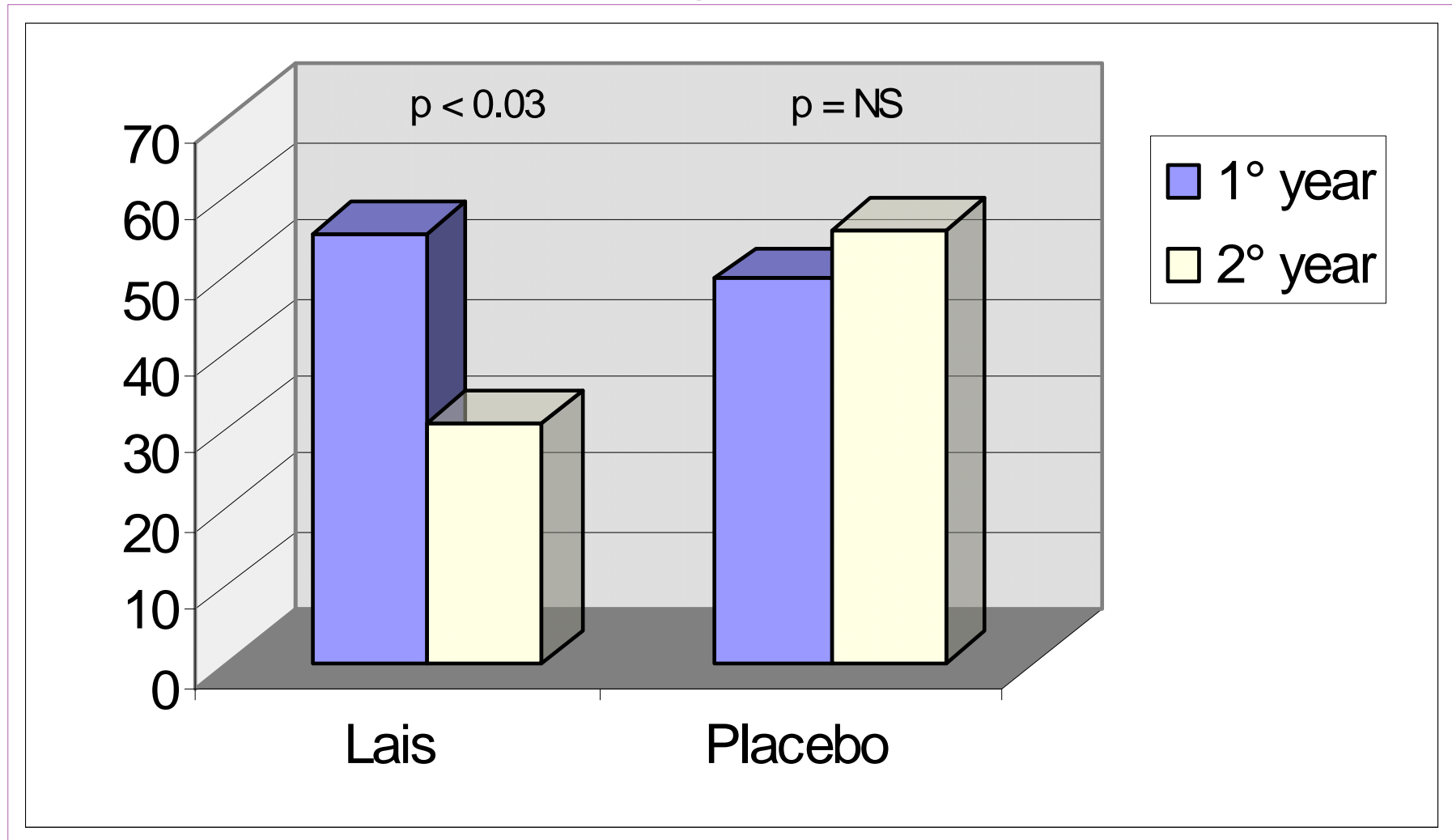
## SNEEZING



*Palma-Carlos AG Allergol et Immunopathol 2006;34:194-8*

# SIT with monomeric allergoid

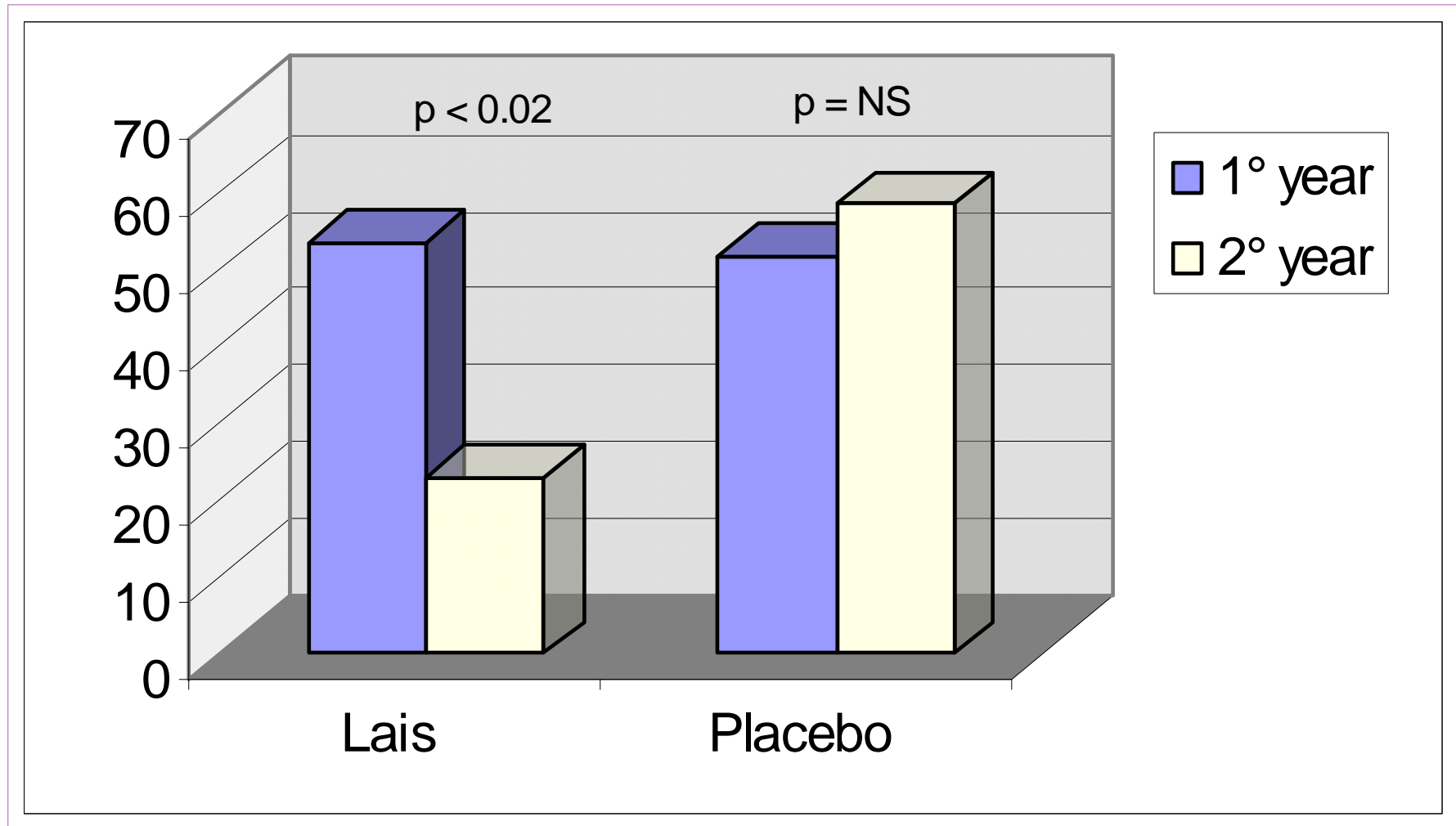
## RHINORRHEA



*Palma-Carlos AG Allergol et Immunopathol 2006;34:194-8*

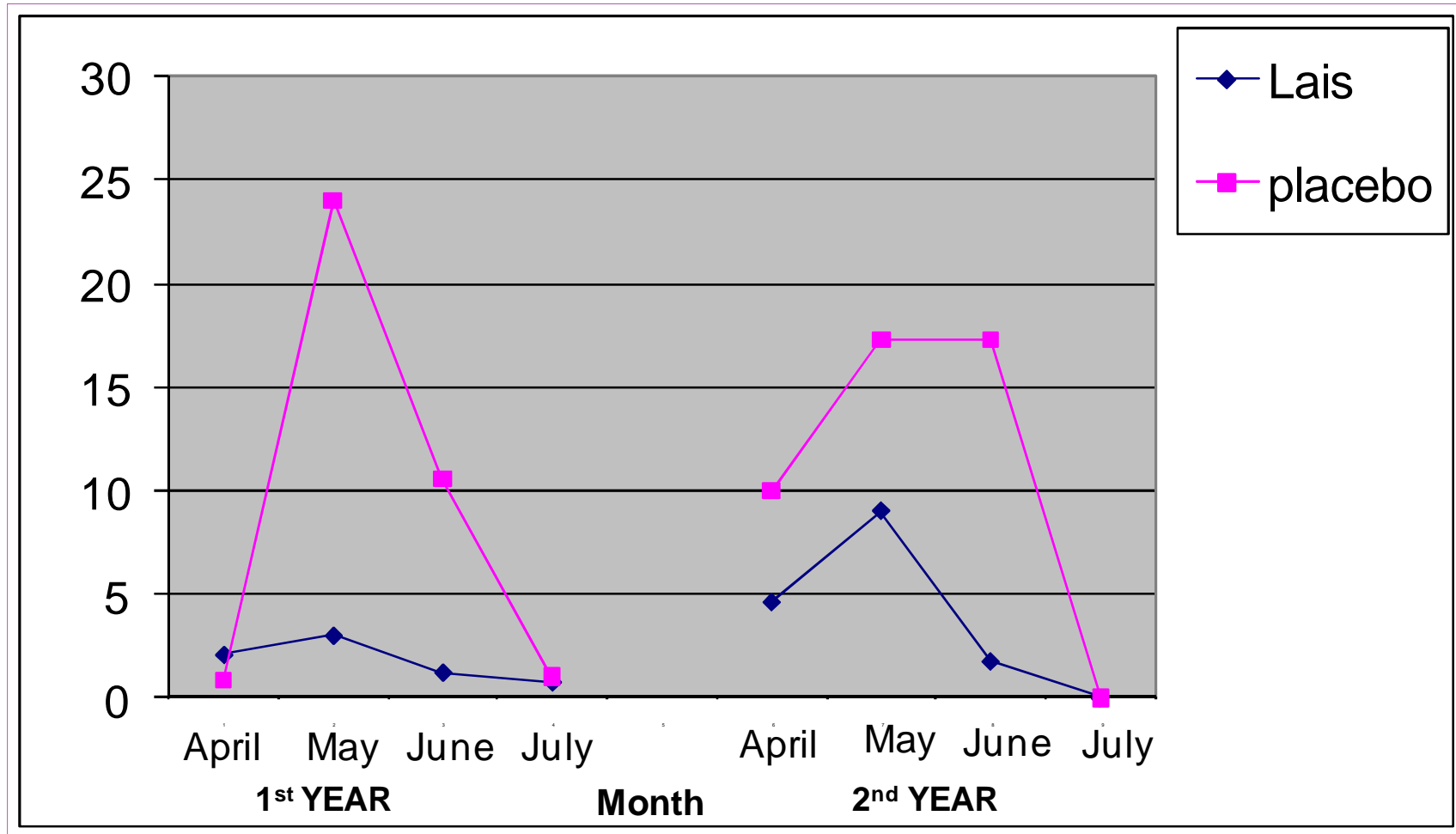


## CONJUNCTIVITIS



*Palma-Carlos AG Allergol et Immunopathol 2006;34:194-8*

## STEROID CONSUMPTION



*Palma-Carlos AG Allergol et Immunopathol 2006;34:194-8*

## Efficacy

### Assessment of objective data

Aumento della Dose Provocativa Nasale specifica

Increase in specific Nasal Provocative dose (PD)

Aumento della Dose Provocativa Congiuntivale specifica

Increase in specific Conjunctival PD

Aumento della Dose Provocativa aspecifica con metacolina

Increase in nonspecific PD with metacolina

Riduzione della infiammazione "allergene-indotta"

Decrease in "allergen-induced" Inflammation

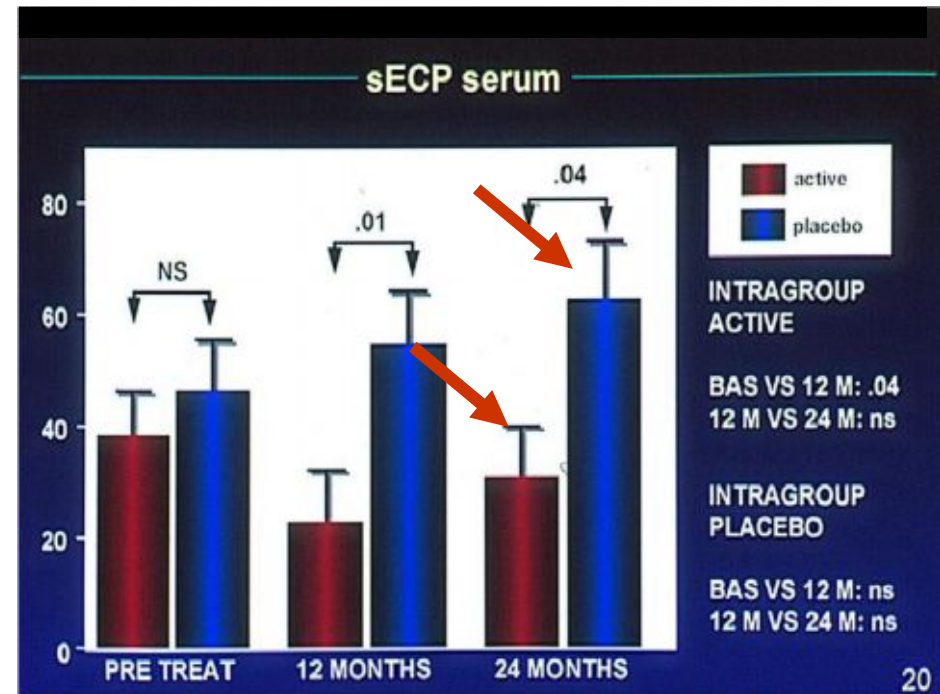
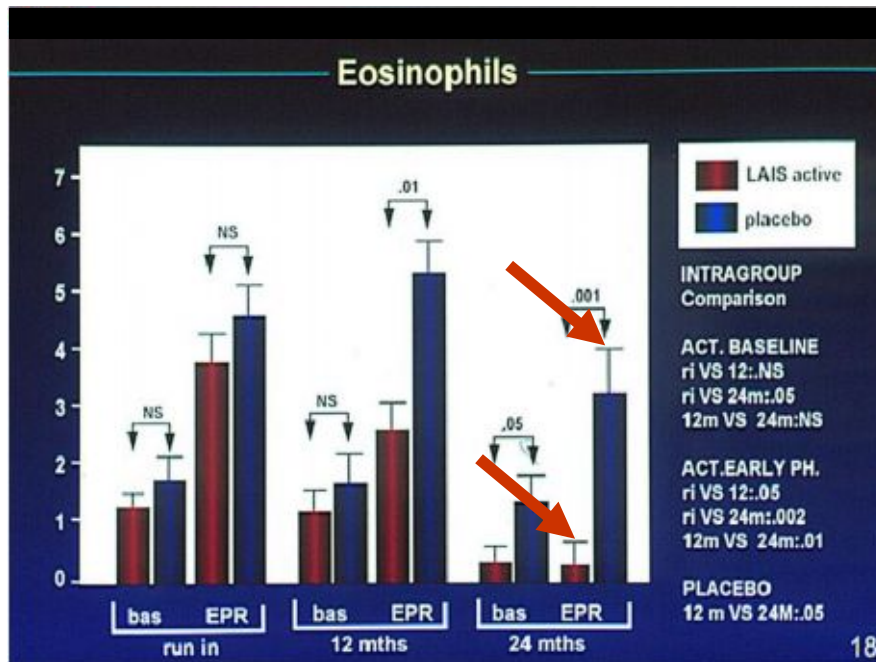
Riduzione della Infiammazione minima persistente

Decrease in minimal persistent Inflammation



# SIT with monomeric allergoid

## Efficacy Assessment of objective data



Conjunctival challenge  
(early phase)

# Allergen-Specific Immunotherapy (SIT) – Conclusion 1

- **La SIT migliora i sintomi allergici e il bisogno di farmaci**  
SIT improves allergy symptoms and medications need
- **La SIT riduce l'infiammazione allergica e l'iperreattività**  
SIT reduces allergic inflammation and hyperreactivity
- **La SIT previene l'evoluzione della rinite → asma**  
SIT prevents evolution rhinitis → asthma
- **La SIT previene l'evoluzione della mono → polisensibilità**  
SIT prevents evolution mono → polysensitization

Recent Guidelines (WHO Position Paper, ARIA, WAO PP) recommend specific immunotherapy in an early stage of the disease in order to alter the natural course of allergy progression

	<u>SCIT</u>	<u>SLIT</u>
EU	50%	50%
Italy	30%	70%
Germany	70%	30%
USA	100%	0%

# How to set up a good SIT - Conclusion 2

- **Diagnosi accurata**  
Accurate diagnosis (prick test, RAST/CAP)
- **Identificazione degli allergeni responsabili**  
Identify responsible allergens
- **Tipo di vaccino**  
Type of vaccine (SCIT, SLIT, LNIT)
- **Addestramento preliminare dei Pazienti**  
Preliminary training of Patients
- **Corretta assunzione del vaccino**  
Correct taking of vaccine (*adherence*)
- **Monitoraggio di “Efficacia-Sicurezza”**  
Monitoring of “Efficacy-Safety”
- **Revisione di diagnosi e vaccino**  
Revision of diagnosis and vaccine (eventual)

# Allergen-Specific Immunotherapy (SIT) – Conclusion 3

To ensure *EFFICACY*

To guarantee *SAFETY*

To implement actual **PRIMARY PREVENTION**

## Key Points

01. Vantaggi connessi alla ITS con allergoide monomero
02. L'esclusività
03. Le caratteristiche
04. La farmacocinetica
05. Il meccanismo immunitario
06. La titolazione
07. Le forme farmaceutiche
08. L'efficacia
09. La tollerabilità/sicurezza
10. Gli studi clinici
11. La posologia

01. Advantages related to SIT with monomeric allergoid
02. Exclusivity
03. Characteristics
04. Pharmacokinetics
05. Immune mechanism
06. Titration
07. Pharmaceutical forms
08. Efficacy
09. Tolerability/safety
10. Clinical studies
11. Dosage



"Clinical review and practical use of Monomeric Allergoid"

*Thanks for your attention*