

# Die Therapieallergene-Verordnung

## Hintergrund und Auswirkungen

### Hintergrund

Allergien sind zweifelsohne höchst individuelle Erkrankungen, das heißt überschießende Reaktionen des Immunsystems gegen eine große Bandbreite an Allergenen unterschiedlichsten Ursprungs, die einer sorgfältigen Diagnose bedürfen. Diese muss sowohl auf einer gründlichen Anamnese als auch auf einer In-vivo-Untersuchung (zum Beispiel mittels Skin-Prick-Tests) und gegebenenfalls In-vitro-Untersuchung (Bestimmung des spezifischen IgE im Serum) der Sensibilisierungen basieren. Abhängig vom Sensibilisierungsbild des Patienten müssen für eine kausale Therapie der allergischen Erkrankung anschließend ein oder mehrere Therapieallergene vom behandelnden Arzt verordnet werden. Definitionsbefugt ist mit den hierfür zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln gemäß § 4 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) [1] (im Voraus, in Chargen und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung hergestellt) nur ein kleiner Ausschnitt der Vielfalt der diagnostizierten Allergien überhaupt adressierbar. So ergab eine im Rahmen des European Community Respiratory Health Survey I durchgeführte Analyse zur Prävalenz allergischer Erkrankungen in 15 entwickelten Ländern weltweit, dass 21,7% der untersuchten Personen auf Allergene der Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* allergisch reagieren, jedoch nur 0,8% auf einen Allergenextrakt aus dem beifußblättrigen Traubenkraut *Ambrosia artemisiifolia* [2]. Für eine Zulassung von

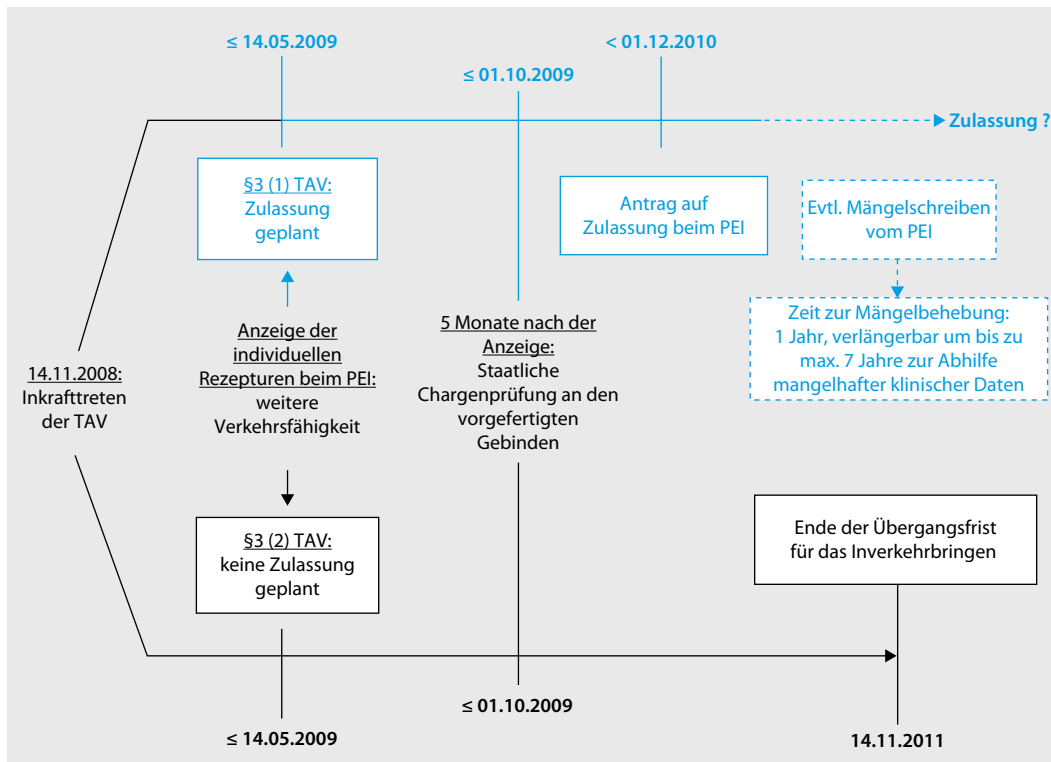
Therapieallergenen zur Behandlung eher seltener Allergien stehen aber nicht genügend Patienten zur Durchführung statistisch aussagekräftiger klinischer Studien zur Verfügung. Auch stünde wohl der finanzielle Aufwand, diese Präparate regulär, das heißt gemäß den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes, auf Basis umfassender Daten zuzulassen, in keiner Relation zu den zu erwartenden Einnahmen aus dem Verkauf dieser Arzneimittel an eine vergleichsweise kleine Patientenzahl. Gerade für Patienten mit seltenen allergischen Erkrankungen ist es somit durchaus sinnvoll und gewünscht, individuelle, auf die Allergie des jeweiligen Patienten zugeschnittene Präparate für eine spezifische Immuntherapie verfügbar zu haben.

### Rechtliche Einordnung von Therapieallergenen

Gemäß § 21 Abs. 1 AMG dürfen Arzneimittel in Deutschland jedoch nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde – im Falle von Allergenen ist dies das Paul-Ehrlich-Institut – zugelassen worden sind. Für die Zulassung muss nach dem jeweils aktuellen Stand des Wissens belegt werden, dass die Arzneimittel eine angemessene Qualität besitzen sowie wirksam und sicher sind. Dies galt jedoch bis zum Inkrafttreten der 14. Novelle des AMG [3] nur für Fertigarzneimittel, die im Voraus und in Chargen hergestellt wurden. Individuell für einzelne Patienten hergestellte Arzneimittel, zum Beispiel spezifische Immuntherapeutika zur Behandlung sel-

tener Allergien, waren hingegen von der Zulassungspflicht ausgenommen. Mit der 14. Novelle des AMG wurde der Begriff des Fertigarzneimittels um die Anwendung eines industriellen Verfahrens bei der Zubereitung sowie die Herstellung zu einem gewerblichen Zweck erweitert. Damit hätten praktisch alle individuellen Rezepturen der Pflicht zur Zulassung unterlegen, da sie zu einem gewerblichen Zweck und fast immer unter Verwendung eines industriellen Verfahrens hergestellt wurden. Um diese unmittelbar eintretende Pflicht zur Zulassung zu verhindern, wurde mit der 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes für diese Allergenzubereitungen wieder eine Ausnahme von der Zulassungspflicht eingeführt. So dürfen gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 1 g AMG Therapieallergene, die für einzelne Patienten aufgrund einer Rezeptur hergestellt werden, ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden. Für das Herstellen und Inverkehrbringen dieser sogenannten individuellen Rezepturen genügt somit der Besitz einer Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG, durch die sichergestellt wird, dass Arzneimittel nach der guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP), also nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik, hergestellt werden. So wurde die Möglichkeit geschaffen, auch bei Patienten, die unter seltenen Allergien leiden, eine spezifische Immuntherapie durchzuführen.

Aufgrund der sehr allgemeinen Formulierung war jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch Arzneimittel zur Therapie häufig vorkommender Allergien, wie zum Beispiel Präparate, die Allergene aus



**Abb. 1** ◀ Zeitleiste Therapieallergene-Verordnung (TAV)

Birken- oder Gräserpollen enthalten, individuell für einzelne Patienten aufgrund einer Rezeptur hergestellt und ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden konnten. Bei solchen individuell rezeptierten Therapieallergenen fehlt jedoch die Überprüfung des sogenannten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses, die im Rahmen der Zulassung erfolgt. Für den Patienten kann dies zum einen bedeuten, dass sich die allergische Erkrankung bei Nichtwirksamkeit des applizierten Präparates nicht nur nicht bessert, sondern sogar verschlechtert. So zieht eine unbehandelte allergische Rhinitis beziehungsweise Rhinokonjunktivitis einerseits häufig einen sogenannten Etagenwechsel nach sich: Die Erkrankung dehnt sich von den oberen Atemwegen bis in die Bronchien aus, und es kommt zur Entwicklung eines allergischen Asthmas. Unbehandelt kann dieses lebensbedrohliche Erstickungsanfälle zur Folge haben. Andererseits wird der Patient den ohnehin mit einer derartigen Therapie verbundenen Risiken ausgesetzt, wie zum Beispiel schweren allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock. Es ist daher nicht hinnehmbar, Patienten, die aufgrund ihrer allergischen Erkrankung mit zugelassenen, nachweislich wirksamen Fer-

tigarzneimitteln hätten therapiert werden können, den Risiken einer Therapie mit einer individuellen Rezeptur auszusetzen.

Ziel der am 14.11.2008 in Kraft getretenen Therapieallergene-Verordnung (TAV) [4] war es deshalb, sicherzustellen, dass für bestimmte, individuell hergestellte Therapieallergene die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit belegt und in einem Zulassungsverfahren überprüft werden.

### Regelungen der Therapieallergene-Verordnung

Eine klinische Prüfung nach dem aktuellen Stand des Wissens ist naturgemäß nur für solche Therapieallergene möglich, für die eine hinreichend große Zahl an Patienten zur Verfügung steht. Aus diesem Grund wurden die Vorschriften der Therapieallergene-Verordnung auf Allergene aus folgenden Ausgangsmaterialien beschränkt (siehe Anhang der TAV):

- Spezies aus der Familie *Poaceae* außer *Poa mays*<sup>1</sup> (Süßgräser außer Mais),
- *Betula* sp. (Arten der Gattung Birke),

<sup>1</sup> Anmerkung der Autoren: Hierbei handelt es sich um einen Fehler im Originaltext der TAV, richtig muss es *Zea mays* lauten.

- *Alnus* sp. (Arten der Gattung Erle),
- *Corylus* sp. (Arten der Gattung Hasel),
- *Dermatophagoides* sp. (Arten der Gattung Hausstaubmilbe),
- Bienengift,
- Wespengift.

Die Vorschriften der TAV gelten auch für Mischungen dieser Allergene mit anderen, nicht im Anhang der TAV genannten, allergenen Substanzen. Enthalten individuelle Rezepturen jedoch keinen Bestandteil der im Anhang der TAV genannten Stoffe, bleiben sie von den Regelungen der TAV unberührt. Für alle im Anhang der TAV aufgeführten Allergenquellen stehen bereits zugelassene Fertigarzneimittel zur Verfügung, sodass Versorgungsengpässe nicht zu befürchten sind.

### Übergangsvorschriften

Die Sammlung und Erstellung der für die Zulassung der individuellen Rezepturen notwendigen klinischen Daten und Unterlagen ist komplex und langwierig. So müssen zum Beispiel zunächst die optimale Dosis in klinischen Studien und nachfolgend die klinische Wirksamkeit bestimmt werden. Dabei ist es zum

Beispiel schwierig, in Jahren mit schwachem Pollenflug in einer klinischen Prüfung mit Pollenallergenen einen signifikanten Effekt nachzuweisen. Aus diesem Grund wurden in der TAV ausgedehnte zeitliche Übergangsregelungen festgelegt. Zur Behebung von Mängeln in den mit dem Antrag auf Zulassung vorgelegten Unterlagen stehen dem Antragsteller zwölf Monate zur Verfügung. Diese Frist kann vom Paul-Ehrlich-Institut sukzessive um bis zu sieben Jahre verlängert werden. Wichtig ist jedoch, dass diese Übergangsregelungen nur auf individuell hergestellte Therapieallergene anwendbar sind, die bei Inkrafttreten der TAV, das heißt am 14.11.2008, bereits hergestellt und in den Verkehr gebracht worden waren. Nach § 3 Abs. 1 beziehungsweise Abs. 2 TAV mussten diese Therapieallergene bis zum 14. Mai 2009 dem Paul-Ehrlich-Institut angezeigt werden, um nach diesem Datum weiterhin verkehrsfähig zu bleiben. Mit der Anzeige mussten sich die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer bereits festlegen, ob sie für diese Therapieallergene bis spätestens 01.12.2010 eine Zulassung beim Paul-Ehrlich-Institut beantragen oder ob sie diese lediglich bis zum 14.11.2011 „abverkaufen“ werden. Durch diese dreijährige Abverkaufsfrist der nach § 3 Abs. 2 TAV notifizierten individuellen Rezepturen soll der Abschluss von Therapien, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Verordnung bereits begonnen wurden, ermöglicht werden. Mit der Anzeige mussten dem Paul-Ehrlich-Institut mindestens Unterlagen zur Herstellung und zur analytischen Prüfung der betroffenen Therapieallergene vorgelegt werden. Darüber hinaus unterliegen die Bulks dieser Präparate, das heißt die vorgefertigten Gebinde, unmittelbar bevor daraus die Therapieallergene abgefüllt oder gemischt werden, spätestens seit Oktober 2009 nach § 32 AMG der staatlichen Chargenprüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut (■ **Abb. 1**).

### Sachstand im Juli 2011

Bis zum 14. Mai 2009 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 6654 Therapieallergene von zehn verschiedenen pharmazeutischen Unternehmern angezeigt. Für lediglich 178 dieser individuellen Rezeptu-

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:351–357 DOI 10.1007/s00103-011-1434-7  
© Springer-Verlag 2012

L. Englert · S. May · S. Kaul · S. Vieths

## Die Therapieallergene-Verordnung. Hintergrund und Auswirkungen

### Zusammenfassung

Für die spezifische Immuntherapie als kausale Allergietherapie stehen in Deutschland neben zugelassenen, im Voraus in Chargen hergestellten Fertigarzneimitteln auch von der Pflicht zur Zulassung ausgenommene, individuelle Rezepturen (IR) zur Verfügung. Mit dem Inkrafttreten der Therapieallergene-Verordnung (TAV) am 14.11.2008 wurde diese Ausnahme auf Therapieallergene zur Behandlung seltener Allergien beschränkt. IR, die mindestens eines der im Anhang der TAV genannten Allergene enthalten, mussten dem Paul-Ehrlich-Institut bis zum 14.05.2009 angezeigt werden, um ihre Verkehrsfähigkeit zu behalten. Dabei musste festgelegt werden, ob für die IR bis Dezember 2010 ein Antrag auf Zulassung gestellt wird oder ob diese lediglich bis zum 14.11.2011 „abverkauft“

werden. Die Bulks, aus denen die IR hergestellt werden, unterliegen seit Oktober 2009 der staatlichen Chargenprüfung. Zum Stichtag wurden fast 7000 IR von zehn pharmazeutischen Unternehmern angezeigt. Anträge auf Zulassung wurden für 123 IR gestellt. Dies zeigt, dass, obwohl für alle im Anhang der TAV angeführten Allergene zugelassene Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen, gleichzeitig eine große Zahl an individuellen Rezepturen mit unbekannter Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vertrieben wurde.

### Schlüsselwörter

Spezifische Immuntherapie · Therapieallergene-Verordnung · Individuelle Rezepturen · Allergenextrakte · Allergenmischungen

## The therapy allergens ordinance (“Therapieallergene-Verordnung”). Background and effects

### Abstract

Medicinal products for specific immunotherapy as causal treatment of allergies exist in Germany as authorized medicinal products manufactured batchwise in advance and as named patient products (NPPs) which are exempted from the authorization procedure. With the therapy allergens ordinance (“Therapieallergene-Verordnung (TAV)”) which has been in effect since 14 November 2008, this exemption was restricted to therapy allergens indicated for the treatment of rare allergies. NPPs containing at least one of the therapy allergens listed in the annex of the TAV had to be notified to the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) by 14 May 2009 to retain their marketability. It had to be stated whether applications for marketing authorization will be submitted for the respective NPPs or if they will

be sold off by 14 November 2011. The bulks which are used for manufacturing of the NPPs have been subject to official batch release by PEI since October 2009. Nearly 7,000 NPPs of 10 pharmaceutical entrepreneurs were notified. Marketing authorization applications were submitted for 123 NPPs. This illustrates that, although there are authorized therapy allergens available for all allergens listed in the annex of the TAV, a large number of NPPs with unknown quality, safety, and efficacy have been marketed.

### Keywords

Specific immunotherapy · Therapy allergen ordinance · Named patient products (NPPs) · Allergen extracts · Allergen mixtures

ren wurde mit der Anzeige mitgeteilt, dass diese anschließend einem Zulassungsverfahren zugeführt werden sollen. So wurde zum Beispiel auch von einem pharmazeutischen Unternehmer keines der in Deutschland als Individualrezeptur in Verkehr gebrachten Therapieallergene für eine spätere Zulassung angezeigt. Die überwiegende Zahl der angezeigten individuellen Rezepturen kam von phar-

mazeutischen Unternehmern, die bereits Zulassungen in Deutschland besitzen. Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt jedoch auch Anzeigen von drei Unternehmen, die bislang noch keine zugelassenen Therapieallergene in Deutschland vertreiben. Die Anzahl der angezeigten Therapieallergene war von Hersteller zu Hersteller höchst unterschiedlich. So wurden von einem pharmazeutischen Unterneh-

mer lediglich sechs verschiedene individuelle Rezepturen angezeigt, von einem anderen wiederum über 2800. Die Anzeigen betrafen alle im Anhang der TAV genannten Ausgangsmaterialien. Für alle im Anhang der TAV aufgelisteten Allergene stehen in Deutschland zugelassene Fertigarzneimittel zur Verfügung. Dennoch wurde parallel eine erstaunlich große Zahl an individuellen Rezepturen unbekannter Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit vertrieben.

Insgesamt sind 98% der unter die Therapieallergene-Verordnung fallenden individuellen Rezepturen, also über 6400 Präparate, seit dem 14.11.2011 nicht mehr verkehrsfähig. Angesichts dieser überwältigenden Zahl könnte die Befürchtung aufkommen, dass ein Wegfall dieser individuellen Rezepturen mit einer Einschränkung der therapeutischen Möglichkeiten und Freiheiten einhergeht. Aus Sicht der Autoren ist dies aber weitgehend nicht zu erwarten. Zum einen ist das Entstehen einer therapeutischen Lücke durch den Wegfall von Mischungen aus Allergenextrakten, für die vergleichbare Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen, ausgeschlossen. Zum anderen stellte sich heraus, dass die Redundanz der angezeigten Mischungen eklatant war. So wurden allein Mischungen aus Allergenen der Frühblüher Birke, Erle und Hasel von ein und demselben Hersteller über 34-mal angezeigt. Die Mischungsverhältnisse der drei Extrakte variierten hierbei zum Teil nur marginal. Abgesehen von diesen zumindest auf den ersten Blick therapeutisch unkritischen Fällen wurde dem Paul-Ehrlich-Institut jedoch auch eine Reihe therapeutisch bedenklicher Mischungen angezeigt. So wurden einerseits saisonale mit nichtsaisonalen Allergenen, zum Beispiel Birkenpollen- mit Hausstaubmilben- oder Katzenhaarextrakten, gemischt. Hier stellt sich vor allem die Stabilität dieser Mischungen als problematisch dar. Proteasen enthaltende Allergenextrakte wie Milben- oder Schimmelpilzextrakte können zur Zersetzung von in gleicher Lösung vorkommenden Pollenallergenen führen und so deren biologische Aktivität verringern. Das Herstellen derartiger Mischungen für die Therapie allergischer Erkrankungen widerspricht den Vorgaben der aktuellen Leit-

linie der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zur Qualität von Allergenprodukten [5] und wird auch in der von den allergologischen Fachgesellschaften veröffentlichten Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie [6] ausdrücklich als obsolet eingestuft.

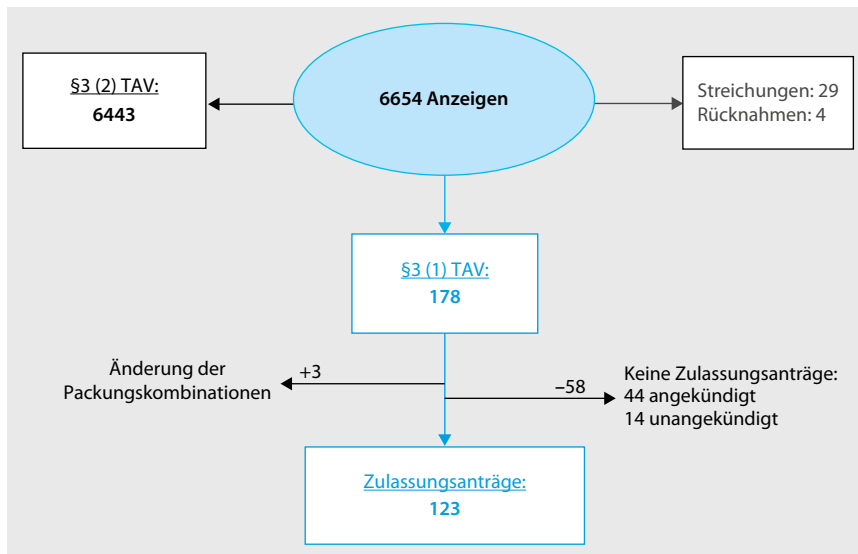
Ferner stellte sich angesichts der hohen Zahl an nicht kreuzreagierenden Allergenen in verschwindend geringen Anteilen (zum Teil nur 5%) in den angezeigten Mischungen die Frage, ob hier wirklich für jedes Allergen eine therapeutisch wirksame Dosis und damit eine Effektivität der Behandlung erreicht werden kann. So wurden dem Paul-Ehrlich-Institut Therapieallergene aus bis zu 16 unterschiedlichen allergenen Ausgangsmaterialien angezeigt beziehungsweise Mischungen aus Allergenextrakten aus neun verschiedenen Allergenquellen notifiziert, von denen vier keine belegte Kreuzreaktivität zu anderen in der Mischung vorkommenden Allergenen aufwiesen. Auch dies steht im Widerspruch zu den Vorgaben der Leitlinie der EMA zur Qualität von Allergenprodukten, wonach die Anzahl der Allergene in einer Mischung – unabhängig von ihrer Kreuzreaktivität – grundsätzlich gering gehalten werden sollte [5]. Eine Evidenz für die Wirksamkeit solcher Produkte in der spezifischen Immuntherapie liegt dem Paul-Ehrlich-Institut nicht vor.

Allerdings können nun auch potenziell unbedenkliche Mischungen aus den im Anhang der TAV genannten mit anderen Allergenen nicht mehr individuell rezeptiert werden (zum Beispiel eine Mischung aus einem Wiesenlieschgras- mit einem Glaskrautpollenextrakt). Hieraus folgt, dass der betroffene Patient in diesem Fall zum Beispiel mit zwei getrennten Allergenextrakten behandelt werden müsste. Eine Zulassung derartiger Mischungen ist jedoch möglich, da für diese ein Beleg der Wirksamkeit nur für die häufig vorkommenden, im Anhang der TAV genannten, allergenen Komponenten erbracht werden muss. So wurde der potenziellen Schwierigkeit Rechnung getragen, für klinische Studien ausreichend Probanden zur Verfügung zu haben. Dennoch wurden derartige individuelle Rezepturen fast ausschließlich zum Abverkauf, kaum jedoch zur Zulassung angezeigt. Lediglich

Mischungen von TAV-Allergenen mit Allergenextrakten aus Beifuß wurden für eine potenzielle Zulassung notifiziert.

## Zulassungsanträge in Verbindung mit der Therapieallergene-Verordnung

Für die oben genannten 178 Therapieallergene, die von den pharmazeutischen Unternehmen im Mai 2009 für eine mögliche Zulassung angezeigt wurden, musste gemäß § 3 Abs. 1 TAV bis spätestens 01.12.2010 ein Antrag auf Zulassung gestellt werden, um ihre weitere Verkehrsfähigkeit zu gewährleisten. Bis Ende November 2010 hat das Paul-Ehrlich-Institut für diese notifizierten Rezepturen jedoch nur 123 Anträge auf Zulassung erhalten. Die Differenz erklärt sich zum einen daraus, dass zwei Antragsteller bereits im Voraus mitgeteilt hatten, dass sie keine Anträge auf Zulassung für einen Teil der ehemals im Mai notifizierten Präparate einreichen würden. Zum anderen hat das Paul-Ehrlich-Institut für weitere 14 Therapieallergene bis zum 01.12.2010 ohne Vorankündigung keine Anträge auf Zulassung erhalten. Somit dürfen ab dem 01.12.2010 insgesamt 55 Therapieallergene nicht mehr in den Verkehr gebracht werden (■ **Abb. 2**). Ein möglicher Trend hin zu bestimmten Zusammensetzungen oder Darreichungsformen war hierbei jedoch nicht zu erkennen. Auch die Anzahl der Zulassungsanträge für eine sublinguale beziehungsweise subkutane Immuntherapie hält sich annähernd die Waage. Mit Ausnahme der individuellen Rezepturen aus Hymenopterengiften wurden für alle im Anhang der TAV genannten Allergene Zulassungsanträge für entsprechende Präparate eingereicht. Therapieallergene aus Gräserpollen stellen insgesamt über ein Drittel, Therapieallergene aus Baumpollen ein Viertel und solche aus Hausstaubmilben ebenfalls ein Viertel der beantragten Zulassungen. Zudem wurden in geringerer Anzahl auch Zulassungen für Mischungen aus Gräser-, Kräuter- und/oder Baumpollen beantragt.



**Abb. 2** ▲ Anzeigen und Zulassungsanträge in Verbindung mit der Therapieallergene-Verordnung (TAV)

### Pädiatrisches Prüfkonzept

Nach der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 [7] über Kinderarzneimittel musste mit den Anträgen auf Zulassung ein vom Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) genehmigtes pädiatrisches Prüfkonzept (paediatric investigation plan, PIP) vorgelegt werden. Um den sich ergebenden Engpass zu entschärfen, wenn dem Ausschuss mehr oder weniger gleichzeitig über 100 verschiedene Prüfkonzepte vorgelegt würden, hat das Paul-Ehrlich-Institut in Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss einen sogenannten Standard-PIP für Allergenextrakte zur spezifischen Immuntherapie erarbeitet [8]. Dieser wurde auf der Homepage der EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) veröffentlicht. In Form einer Mustervorlage enthält er bereits alle wichtigen Punkte, die bei der Erstellung eines pädiatrischen Prüfkonzepts für Therapieallergene berücksichtigt werden müssen. Basierend auf Artikel 21 in Verbindung mit Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 wurde außerdem vom PDCO festgelegt, dass klinische Studien an Kindern erst begonnen werden dürfen, wenn bereits Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates in Studien mit Erwachsenen erhoben wurden.

### Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit

Abgesehen davon, dass bei Mischungen die Wirksamkeit nur für die im Anhang der TAV genannten Allergene belegt werden muss, unterscheiden sich die Anforderungen an eine Zulassung für individuelle Rezepturen nicht von denen, die an vergleichbare, in Chargen hergestellte Fertigarzneimittel gestellt werden. Daraus ist aber nicht zu folgern, dass die individuellen Rezepturen durch die Zulassung automatisch den Status eines in Chargen hergestellten Fertigarzneimittels erlangen. Gegenstand der Zulassung ist nicht das vorgefertigte Gebinde, sondern das Endprodukt, das heißt die finale individuelle Rezeptur. Für die Anforderungen an die Qualität sind hier insbesondere die Leitlinie der EMA „Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues“ (CHMP/BWP/304831/2007) [5] sowie die Monographie 01/2010:1063 „Producta allergenica“ in der mit dem 7. Nachtrag zur 6. Ausgabe aktualisierten Version des Europäischen Arzneibuchs [9] zu nennen. Anders als in ihren Vorgängerversionen erstrecken sich die Vorgaben dieser Monographie zum ersten Mal auch auf Allergenzubereitungen, die als individuelle Rezepturen in den Verkehr gebracht werden. Durch die oben genannte Leitlinie zur Qualität wurde das Konzept der homologen

Gruppen eingeführt. In einer homologen Gruppe sind Allergenextrakte zusammengefasst, die sowohl eine Kreuzreaktivität, vergleichbare strukturelle Allergeneigenschaften und vergleichbare physikochemische und biologische Eigenschaften der Ausgangsmaterialien aufweisen und die auf identische Weise hergestellt werden. Basierend auf diesem Konzept ist eine Extrapolation der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit und, wo möglich, zur Qualität von einem Allergenextrakt auf weitere, einer homologen Gruppe angehörige Allergenextrakte zulässig. So könnten die Daten zur Wirksamkeit eines Arzneimittels, das Allergenextrakte aus Birken-, Hasel- und Erlenpollen enthält, von einem Präparat, das nur Birkenpollen enthält, extrapoliert werden, vorausgesetzt, die verwendete Gesamtdosis der beiden Präparate ist gleich. Durch diese sogenannte Leitallergenregelung kann die Zahl der klinischen Studien, die für die zur Zulassung beantragten 123 Therapieallergene durchgeführt werden muss, um über die Hälfte reduziert werden.

Relevante Anforderungen an die klinische Prüfung von Therapieallergenen sind in erster Linie in der Leitlinie „Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases“ (EMA, CHMP/EWP/18504/2006) [10] dargelegt. So muss zum Beispiel eine klinisch relevante Wirkung in doppelblinden Studien nachgewiesen werden. Daten aus Anwendungsbeobachtungen können lediglich unterstützend herangezogen werden.

Um den bereits beschriebenen Besonderheiten bei der Sammlung und Erstellung der für eine Zulassung von Therapieallergenen notwendigen Unterlagen Rechnung zu tragen, gelten für die Behebung von Mängeln der vorgelegten Zulassungsunterlagen andere Fristen als die im Arzneimittelgesetz hierfür vorgegebenen sechs Monate. So ist in § 3 Abs. 4 TAV festgelegt, dass den Antragstellern zur Behebung von Mängeln zwölf Monate zur Verfügung stehen. Diese Frist kann vom Paul-Ehrlich-Institut wegen der Eigenart der Therapieallergene sukzessive um bis zu sieben Jahre verlängert werden, wenn dies aufgrund mangelhafter klinischer

Daten erforderlich ist. Der Zusatz „wegen der Eigenart der Therapieallergene“ bedeutet in diesem Fall unter anderem, dass die lange Dauer von klinischen Prüfungen mit Therapieallergenen (meist ein bis drei Jahre oder länger) und deren Abhängigkeit von Umweltfaktoren, wie zum Beispiel einem ausreichenden Pollenflug, berücksichtigt werden. Jede Verlängerung der Frist zur Abhilfe klinischer Mängel muss jedoch plausibel und unter Vorlage aller relevanten Daten begründet werden. Damit soll einer missbräuchlichen Verwendung dieser Zeitspanne als Verlängerung der auf drei Jahre beschränkten Abverkaufsfrist begegnet werden.

## Mögliche Auswirkungen

Insgesamt lässt sich bereits absehen, dass durch die TAV spätestens ab dem 14.11.2011 eine deutliche Reduktion der Anzahl von Therapieallergenen nach individueller Rezeptur feststellbar sein wird,

(i) die nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechenden beziehungsweise obsolet sind und

(ii) für die bereits hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit geprüfte, zugelassene Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen.

Auch wenn die Grundvoraussetzung für Verkehrsfähigkeit über den 14.11.2011 hinaus durch die Beantragung der Zulassung beim Paul-Ehrlich-Institut für 123 Therapieallergene erfüllt ist, ist jedoch noch nicht per se gewährleistet, dass diese über die maximale Übergangsfrist von acht Jahren für eine Therapie zur Verfügung stehen beziehungsweise am Ende auch zugelassen werden können. Sollte sich zum Beispiel die bisher für das auf dem Markt befindliche Produkt eingesetzte Dosierung als unwirksam erweisen, ist eine Zulassung in Verbindung mit der Therapieallergene-Verordnung nicht möglich, wenn zur Behebung dieses Mangels die Produktzusammensetzung verändert werden muss.

Ferner bleibt zu erwähnen, dass durch die Regelungen der TAV auch den Vorgaben des europäischen Rechts in Form der Richtlinie 2001/83/EG [11] stärker Rechnung getragen wird.

Nach Artikel 5 Abs. 1 dieser Richtlinie darf ein Mitgliedstaat in besonderen Be-

darfsfällen individuelle Rezepturen von der Zulassungspflicht ausnehmen. Die Regelungen der Therapieallergene-Verordnung führen nun dazu, dass nur noch für einzelne Personen aufgrund einer Rezeptur hergestellte Therapieallergene ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden dürfen, für die tatsächlich ein besonderer Bedarf besteht, da keine äquivalenten zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Individuelle Rezepturen zur Therapie häufig vorkommender Allergien, für die bereits zugelassene Arzneimittel verfügbar sind, wurden durch die Therapieallergene-Verordnung hingegen nun der Pflicht zur Zulassung unterstellt. Da alle europäischen Länder gehalten sind, die Vorgaben dieser Richtlinie in nationales Recht umzusetzen, stellt die Therapieallergene-Verordnung einen weiteren wichtigen Schritt hin zu einer stärkeren Harmonisierung nationaler Vorgaben mit europäischem Recht dar. Auch in anderen Ländern Europas, wie zum Beispiel in Frankreich oder Italien, gibt es Bestrebungen, den Markt der individuellen Rezepturen für Therapieallergene stärker zu regulieren und somit eine bessere Kontrolle der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit dieser Arzneimittel zu erreichen [12, 13].

## Fazit

**Die Pflicht zur Zulassung führt langfristig zu einer größeren Sicherheit für verordnende Ärzte und betroffene Patienten. Eine dokumentierte und überprüfte Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Therapieallergene zur Behandlung der am häufigsten vorkommenden Allergien, wird in Zukunft sichergestellt sein. Daneben stehen weiterhin alle nicht im Anhang der TAV genannten Allergene für eine Verordnung auf Basis einer individuellen Rezeptur zur Verfügung. In Mischungen mit diesen häufigen Allergenen werden sie in Zukunft, mit der Ausnahme von Beifuß, allerdings nicht mehr erhältlich sein. Die sinnvollen therapeutischen Möglichkeiten werden also nur in geringem Ausmaß eingeschränkt. Einige pharmazeutische Unternehmer haben nach eigener Aussage auch bisher die Verordnung obsoleter Mischungen**

**zum Beispiel mit Hinweisen auf begrenzten oder fehlenden Nutzen kommentiert und begrüßen die Therapieallergene-Verordnung durchaus, da sie zu größerer rechtlicher Sicherheit auf diesem Gebiet führt. Es steht zu hoffen, dass das zum Teil umstrittene Image der spezifischen Immuntherapie (wegen fraglicher Wirksamkeit) bald der Vergangenheit angehört.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. S. Vieths**

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen

stefan.vieths@pei.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) (2005) Bundesgesetzblatt I, S 3394 [zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 25. Mai 2011 (BGBl. I S. 946)]
2. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C et al (2007) Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 62:301–309
3. Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29.08.2005 (2005) BGBl. I, S. 2570
4. Verordnung über die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden, sowie über Verfahrensregelungen der staatlichen Chargenprüfung (Therapieallergene-Verordnung) (2008) Bundesgesetzblatt Jahrgang 2008 Teil I Nr. 51 (ausgegeben zu Bonn am 13. November 2008)
5. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Biologics Working Party (BWP) (2008) Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003333.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf)
6. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C et al (2009) Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 18:503–537
7. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft Nr. L 378 vom 27.12.2006, S. 1*, zuletzt geändert durch Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 (ABl. Nr. L 378 vom 27.12.2006, S 20)

- 
8. European Medicines Agency (2010) Standard Paediatric Investigation Plan EMA/PDCO/737605/2009 (Revision 2). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500015814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500015814.pdf)
  9. Europäisches Arzneibuch (2011) Allergenzubereitungen (Producta allergenica). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, S 955–957
  10. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Efficacy Working Party (EWP) (2008) Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases CHMP/EWP/18504/2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003605.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf)
  11. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft Nr. L 311 vom 28.11.2001, S. 67, zuletzt geändert durch Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz (ABl. L 348 vom 31.12.2010, S. 74), berichtigt durch ABl. L 21 vom 25.01.2011, S 8
  12. Kaul S, Englert L, May S, Vieths S (2010) Regulatory aspects of specific immunotherapy in Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10(6):594–602
  13. Kaul S, May S, Lüttkopf D, Vieths S (2011) Regulatory environment for allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 66:753–764

Hier steht eine Anzeige.