



# Test- und Therapieallergene für Typ I- und Typ IV-Allergien aus Sicht der Regulation – State of the art

Vera Mahler

Wirksame Diagnostika (Testallergene) und Allergen-Immuntherapie (AIT)-Produkte (Therapieallergene) sind für eine zuverlässige Diagnosestellung von Typ I- und Typ IV-Allergien und eine Krankheitsmodifizierende Therapie von Soforttypallergien von herausragender Bedeutung. Insbesondere um allergische Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und entsprechende Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung eines Fortschreitens der Erkrankung einzuleiten.

## Regulatorische Anforderungen an Test- und Therapieallergene

Nach der Definition der geltenden europäischen Richtlinie 2001/83/EG (1) sind sowohl Test- als auch Therapieallergene Arzneimittel. Nach Artikel 6 dieser europäischen Richtlinie darf ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat erst dann in Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt hat. In Deutschland ist der Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83/EG vollständig im Arzneimittelgesetz (AMG) umgesetzt (1). Gemäß § 21 Abs. 1 AMG dürfen Arzneimittel in Deutschland nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde – diese ist für Test- und Therapie-Allergene das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen (Hessen) – zugelassen worden sind.

Für die Zulassung muss nach dem jeweils aktuellen Stand des Wissens belegt werden, dass das Arzneimittel eine angemessene Qualität besitzt, wirksam und sicher ist, und eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz besteht. Dies gilt gleichermaßen für Test- und Therapieallergene für Typ I- und Typ IV-Allergien.

Basierend auf den geltenden nationalen und europäischen gesetzlichen Grundlagen und Guidelines der European Medicines Agency (EMA) erfolgt die behördliche Prüfung und Bewertung von Nutzen und Risiko von Test- und Therapieallergenen für die Anwendung am Menschen im Rahmen der Genehmigung klinischer Prüfungen, der Zulassung, nach der Markteinführung im Rahmen der Chargenprüfung und -freigaben, sowie vor und nach der Zulassung im Rahmen der kontinuierlichen Überwachung hinsichtlich Risiken (Pharmakovigilanz) (1)

Es bestehen verschiedene Ausnahmen von der o.g. Zulassungspflicht: nach Artikel 5 Richtlinie 2001/83/EG kann ein Mitgliedstaat gemäß den geltenden Rechtsbestimmungen in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel von den Bestimmungen der vorliegenden Richtlinie ausnehmen, z. B. für Individualrezepturen. Auch im deutschen AMG gibt es nach § 21 (2) eine Ausnahmeregelung: Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die [...] 1g: als *Therapieallergene* für einzelne Patienten aufgrund einer Rezeptur hergestellt werden. Diese Ausnahmeregelung ist wichtig für die Verfügbarkeit von allergen-spezifischen Immuntherapien für Allergien auf **seltene** Allergenquellen.

Die Therapieallergene-Verordnung (TAV), die am 14.11.2008 in Deutschland in Kraft trat, stellt sicher, dass für bestimmte häufige Therapieallergene die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit belegt und in einem Zulassungsverfahren überprüft werden muss. Sie gilt für alle individuellen Rezepturen zur Behandlung von Allergien auf Süßgräser ohne Mais, Birke, Erle, Hasel, Hausstaubmilben, Bienengift, Wespengift und legt damit die Zulassungspflicht für Individualrezepturen fest, die eine oder mehrere der genannten Allergenquellen enthalten. Im Rahmen definierter gesetzlicher Übergangsfristen der TAV muss für diese verkehrsfähigen Produkte der Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit gemäß der o.g. Anforderungen im Zulassungsverfahren erbracht werden (2). Zusätzlich unterliegen besagte „TAV-Produkte“ der staatlichen Chargenprüfung. Dies unterscheidet sie von Individualrezepturen mit Wirkstoffen anderer (als der o.g. nach TAV geregelten) Allergenquellen. Letztere unterliegen nicht der staatlichen Chargenprüfung, sondern generellen GMP-Anforderungen, die von pharmazeutischen Unternehmen eingehalten werden müssen.

Nach den Anforderungen der „Guideline on the Clinical evaluation of diagnostic agent (CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1)“ sind auch für *Testallergene* erfolgreiche Phase I-, II- und III-Studien erforderlich (1). Dies stellt hohe Herausforderungen für Neuzulassungen dar, insbesondere bei wenig prävalenten Allergenquellen mit nur wenigen Betroffenen, die in Studien eingeschlossen werden könnten. Vor diesem Hintergrund wurden in den letzten Jahren nur wenige Anträge auf Neuzulassungen von Testallergenen gestellt.

### Aktuelle Situation in Deutschland

Eine aktuelle Übersicht über die in Deutschland *zugelassenen* Test- und Therapieallergene und die im Rahmen von Übergangsvorschriften *verkehrsfähigen* Test- und Therapieallergenen ist verfügbar unter <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/allergene-node.html>.

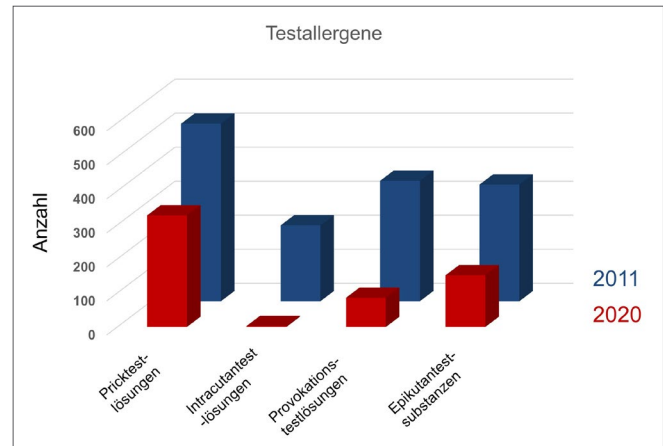


Abb. 1: Anzahl der in Deutschland zugelassenen Testallergene (Stand 3.6.2020) zur *In-vivo*-Diagnostik von Typ I- und Typ IV-Allergien im Vergleich zu 2011

### Therapieallergene

Die derzeit in Deutschland zugelassenen 62 Produkte für die Allergen-Immuntherapie (AIT-Produkte) und weiteren 61 verkehrsfähigen AIT-Produkte unter dem Entwicklungsprogramm der TAV umfassen 95 Produkte zur subkutanen (SCIT) und 28 zur sublingualen (SLIT) Behandlung von Birken-/Erlen-/Haselpollen-, Gräserpollen-, Kräuterpollen-, Hausstaubmilben- und Insektengiftallergien. Die überwiegende Anzahl von Zulassungen von Therapieallergenen in Deutschland basiert auf nationalen Zulassungsverfahren, wenige Allergenprodukte haben ein europäisches Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure (MRP)) oder DCP-Verfahren (Decentralized Procedure) erfolgreich durchlaufen und darauf basierend eine Zulassung erhalten. Bei weiteren, auf dem deutschen Markt verfügbaren AIT-Produkte zur Behandlung von weniger prävalenten Allergien (z. B. gegen Olivenpollen, Tierhaare, Speichermilben, Schimmelpilze) handelt es sich um Individualrezepturen, die weder der Zulassungspflicht, noch der amtlichen Chargenprüfung unterliegen (s. o.)

### Testallergene

In den letzten Jahren sind von den pharmazeutischen Unternehmen zahlreiche bestehende Zulassungen von Testallergenen zur *In-vivo*-Diagnostik von Typ I- und Typ IV-Allergien zurückgezogen worden (Abb. 1): Dies betrifft vorwiegend Testallergene für weniger häufige Allergenquellen wie zum Beispiel Berufsallergene. Verschiedene maßgebliche Faktoren werden diesbezüglich diskutiert (3).

Infolge von Einschränkungen in der Verfügbarkeit von zugelassenen oder verkehrsfähigen kommerziellen Testsubstanzen zur Diagnostik von arbeitsbedingten Allergien kommt

der Zubereitung von anamnesebezogenen Testsubstanzen durch Arzt und Apotheker zur Abklärung individueller beruflicher Allergien zunehmende Bedeutung zu (4).

### Angestrebte Harmonisierung in der EU

Die Richtlinie 2001/83/EG gilt in allen Mitgliedsstaaten der EU (1). Dennoch ist durch eine unterschiedliche Anwendung von *Artikel 5* (Ausnahme von der Zulassung in besonderen Bedarfsfällen s.o.) der regulatorische Umgang mit Allergenprodukten in den EU-Staaten unterschiedlich: In manchen Ländern wird die Ausnahmeregelung der Individualrezeptur so intensiv genutzt, dass es kaum zugelassene Produkte gibt. Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) werden dadurch erschwert.

Vor diesem Hintergrund wurde kürzlich eine neue Leitlinie zur Harmonisierung der Regulation von Allergenprodukten in Europa veröffentlicht (5). Die Allergen-Arbeitsgruppe des CMDh (europäische Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralen Verfahren – human) erstellte die Leitlinie, die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und auch der Europäische Kommission ausdrücklich unterstützt wird. Ziel dieser Leitlinie ist

es, durch ein einheitlicheres regulatorisches Vorgehen die Verfügbarkeit von wirksamen und sicheren Diagnostika und Therapeutika in allen europäischen Mitgliedstaaten zu fördern – und damit die Behandlung von Allergikerinnen und Allergikern zu verbessern (6). Die neue Leitlinie adressiert insbesondere angepasste Modalitäten bei der Zulassung von wenig prävalenten Allergenen (6), wodurch Neuzulassungen von Berufsallergenen erleichtert werden könnten.

Die Autorin:  
**Prof. Dr. Vera Mahler**  
 Abteilung Allergologie  
 Paul-Ehrlich-Institut

#### Literatur

1. Mahler V, Bonertz A, Weber G, Vieths S. Regulation von Allergenprodukten in Deutschland und behördliche Überwachung. In: Klimek L, Werfel Th, Vogelberg C (Hrsg.): Weißbuch Allergologie, Springer, 2018; 4. Auflage; S. 380-390
2. Mahler V, Bonertz A, Ruoff C, Hartenstein D, Mentzer D, Kaul S, Vieths S. What we learned from TAO – 10 years of German therapy allergen ordinance. *Allergo J Int* 2019; 28:330–337
3. Klimek L, Zuberbier T. Problematik der Diagnostikallergene. In: Klimek L, Werfel Th, Vogelberg C (Hrsg.): Weißbuch Allergologie, Springer, 2018; 4. Auflage; S. 253-261
4. Mahler V. Testallergene: Aktueller Stand der Verfügbarkeit aus regulatorischer Sicht. *Dermatologie Beruf Umwelt* 2018; 66:140-144
5. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human (CMDh). Recommendations on common regulatory approaches for allergen products (CMDh/399/2019). [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMDh\\_h\\_/procedural\\_guidance/01\\_General\\_Info/CMDh\\_399\\_2019\\_clean\\_Rev0\\_2020\\_07.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_h_/procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_399_2019_clean_Rev0_2020_07.pdf); zuletzt aufgerufen 21.9.2020
6. Bonertz A, Mahler V, Vieths S. New guidance on the regulation of allergen products: key aspects and outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Aug 19. doi: 10.1097/ACI.0000000000000687. Online ahead of print