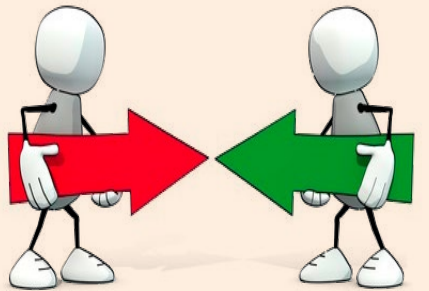


SERIE: KRITISCH HINTERFRAGT UND KOMMENTIERT

# Verhindern ökonomische Aspekte leitlinienkonforme Allergiebehandlungen im frühen Kindesalter?

Bernhard Sandner, Aschaffenburg und Albrecht Bufe, Bochum

In diesem Beitrag der Serie hinterfragen Bernhard Sandner und Albrecht Bufe kritisch das ökonomische Verhalten von Firmen bei der Vermarktung (besser NICHT-Vermarktung) von SIT-Präparaten, die eigentlich eine gute Wirksamkeit gezeigt haben.



## Immuntherapie: Leitlinie und TAV

Allergologen der verschiedenen Fachgesellschaften erinnern sich unschwer an den interdisziplinären wissenschaftlichen Leitlinienprozess im Kontext der allergenspezifischen Immuntherapie (AIT). Damit wurde auf der Basis evidenzbasierter Überlegungen im Jahre 2014 (S2k-Leitlinie gültig bis 10/2019) [1] erstmals ein Standard entworfen, der auch den Vorgaben der Therapie-Allergene-Verordnung (TAV) Rechnung tragen sollte.

Folgerichtig ergab sich daraus eine tabellarische Übersicht, die sämtliche

verfügbaren AIT-Therapeutika aufzuschlüsseln hatte, und zwar sowohl für die klassische – von den meisten Allergologen als Goldstandard geltende – subkutane Therapie (SCIT) als auch für die sublinguale Behandlung (SLIT). Gerade die Letztgenannte hat aufgrund neuester und vielversprechender Studienresultate für das Kindesalter einen deutlichen Aufschwung erfahren. Dies hängt nicht zuletzt damit zusammen, dass die Anforderungen an klinische Studien erheblich zugenommen hatten und dementsprechend die Wertigkeit dieser Untersuchungen auf einem deutlich höheren Level liegen.

Dieses erschwert zum einen den Vergleich mit früheren Zulassungen als Therapie-Allergene, welche sich im klinischen Alltag jahrzehntelang bewährt hatten. Zum anderen ist die erwähnte Tabelle, die seit ihrer Erstauflage dank der Initiative durch die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) fortlaufend auf den aktuellen Stand gebracht wird, immer

wieder Anlass für Fehlinterpretationen gewesen.<sup>1</sup>

## Gute Daten „InfectoSlit Gräser“

In der Rubrik „Nicht modifizierte SLIT Allergene“ findet sich in dieser Tabelle (Abb. 1) das Präparat InfectoSlit Gräser, ursprünglich im Apothekenvertrieb unter dem Namen „AllerSlit forte Gräser“. Nicht von ungefähr ist dieses Allergen hier gelistet worden, da eine sorgfältig designte Kinderstudie von Ulrich Wahn et al. solide Ergebnisse aufweisen konnte und kompetent publiziert ist [2]. Auf der Grundlage dieser 2012 im JACI veröffentlichten validen Studie gab es bereits 2011 eine Posterpräsentation (anlässlich des 6. Deutschen Allergiekongresses in Wiesbaden) mit dem deutschen Titel „Sicherheit und Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie mit einem hochdosierten 6-Gräserpollenpräparat in einer randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie bei Kindern“.

Dieser wässrige Gräserpollenextrakt war nach Einschätzung der teilnehmenden Prüfzentren (und später auch der Präparat-Verordner) deshalb gerade für Kinder so geeignet, da die Anzahl der einzunehmenden Tropfen aus den Einzeldosisbehältern individuell variiert werden konnte. Beispielsweise gab es – vor allem junge – Kinder, die im ersten Behandlungsjahr lediglich maximal 2 oder 3 Tropfen der

<sup>1</sup> Siehe diverse Stellungnahmen zu diesem Thema. Auf der DGAKI-Webseite wird betont: Einzelne Präparate können eine Wirksamkeit in Studien zeigen, die den vorliegenden Kriterien nicht genügen, aber durchaus zur klinischen Dokumentation beitragen. Daher ist diese Tabelle nicht geeignet als Entscheidungsgrundlage zur Verordnungs- oder Erstattungsfähigkeit im Sinne einer „Positiv-“ oder „Negativliste“ (➔ [www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/](http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/))

Abbildung 1. Präparate zur spezifischen Immuntherapie (D, 10-2014)

Präparate zur spez. Immuntherapie (D, 10-2014)		Anzahl der Gräserstudien (davon Kinderstudien)		Anzahl Frühblüher-/Birke-Studien (davon Kinderstudien)		Anzahl Milbenstudien (davon Kinderstudien)	
		PEI - Zulassung erfolgt		PEI - Zulassung erfolgt		PEI - Zulassung erfolgt	
<p>Anzahl der Studien und Zulassungsjahr* (Stand 10-2013) je Produkt** (li. Zeilen) und Allergenquelle (re. Spalten). Die tabellarisch dargestellte Beurteilung*** beruht auf modifizierten Kriterien (nicht zulassungsrelevant) der World Allergy Organization (WAO) [Canonica W et al, 2007]:</p> <p>1) Standardisierter Allergenextrakt und Dosis                  2) Randomisiertes, doppelblindes, Placebo-kontrolliertes Studiendesign                  3) Angabe eines Symptom-Medikationsscores und/oder beider Einzelscores                  4) Angaben zur statistischen Auswertung, statistisch signifikantes Ergebnis                  5) Die Wirksamkeit des Verum liegt mindestens 20% über Placebo</p> <p>*Maßgeblich sind die im Jahr der Zulassung vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) geforderten Kriterien, z.T. abweichend von aktuellen Anforderungen.                  **Einzelne Produkte zeigen eine Wirksamkeit in Studien, die den gewählten Kriterien nicht genügen, aber zur klinischen Dokumentation beitragen.                  ***Tabelle als Entscheidungsgrundlage zur Verordnungs- oder Erstattungsfähigkeit i. S. einer Positiv- oder Negativliste ungeeignet.</p>							
<b>Allergoide SCIT Allergene</b>							
Acaroid®	Allergopharma					0	
Allergovit®	Allergopharma	1	1992	0	1992		
Clustoid®	ROXALL	1		0		0	
Depigoid®	Leti/Novartis	1		1		2	2004
Depiquick®	Leti/Novartis	1		0			
Pollinex quattro®	Bencard	2		1			
Purethal®	HAL Allergie	0	1993	1	1989	0	
Roxoid®	ROXALL	0		0		0	
TA t.o.p.	Bencard	0	1976	0	1995		
<b>Nicht modifizierte SCIT Allergene</b>							
ALK-depot SQ®	ALK-Abelló	4 (1)	1990	2	1990	0	1990
ALK 7®	ALK-Abelló	0	1994	1	1997		
AVANZ®	ALK-Abelló	0		0		0	
Novo-Helisen® depot	Allergopharma	0	1991	0	1991	0	1992
Tyro Milbe	Bencard					0	
<b>Allergoide SLIT Allergene</b>							
LAIS®	Lofarma	1		0		0	
<b>Nicht modifizierte SLIT Allergene</b>							
Grazax®	ALK-Abelló	6 (2)	2006				
Infectoslit® Gräser (AllerSlit® Gräser)	Infectopharm (Allergopharma)	2 (1)					
Oralair®	Stallergenes	4 (1)	2008				
Oralvac® Compact	Bencard	0		0		0	
SLITone <sup>PLUS</sup> ®	ALK-Abelló	0		0		0	
SLITone <sup>ULTRA</sup> ®	ALK-Abelló	0		0		0	
Staloral®	Stallergenes			2	2005		
Sublivac® FIX	HAL Allergie	0		0		0	
Sulgen®	ROXALL	0		0		0	

Präparat wird mit diesem Allergen in Deutschland (D) nicht angeboten

JJJJ Präparat ist mit diesem Allergen in D zugelassen (Jahr)

Präparat ist mit diesem Allergen in D nicht zugelassen

Lösung tolerierten, bis dann in der Folge die Maximaldosis ohne Probleme vertragen wurde.

## Aktuelle TAV ohne „InfectoSlit Gräser“

Zurück zur oben zitierten DGAKI-Tabelle aus 2014 (Abb. 1): Was selbst von Fachleuten kaum so richtig bemerkt wurde, ist die Tatsache, dass „InfectoSlit Gräser“ plötzlich, quasi klamm und heimlich von der Liste verschwunden ist. Was war passiert?

Das Präparat – ursprünglich vom Unternehmen Allergopharma als „AllerSlit forte Gräser“ in Vertrieb gebracht – war kurz nach Veröffentlichung der guten Studiendaten von der Firma InfectoPharm, die sich seit Jahrzehnten wegen kindgerechter Darreichungsformen einen Namen gemacht hat, 2011 übernommen worden. Allerdings gab es nachweislich Probleme im standardisierten Herstellungsverfahren am Inaugurierungsstandort. Dies führte vonseiten des Paul Ehrlich-Instituts (PEI) zu einem Mängelschreiben, das in der vorgegebenen Frist von einem Jahr nicht beantwortet wurde bzw. keine definitive Verbesserung der Produktionsstandards nach sich zog. In logischer Konsequenz – nicht zuletzt als Ausdruck der Qualitätsüberwachung durch das PEI – musste die Produktion dieses Gräserpollenextrakts schließlich eingestellt werden, das somit vom Markt und auch aus der DGAKI-Tabelle verschwand (➔ **Tabelle: Übersicht über Präparate zur SIT, 1-2018**).

Selbst wenn weitere Hintergrundinformationen im Verborgenen bleiben – und schon gar nicht publikationsfähig sind, dürfte in Fachkreisen längst kein Geheimnis sein, dass es bei Allergopharma zwischenzeitlich deutliche Umstrukturierungsmaßnahmen gegeben hat. Denn bekanntlich ist heute Allergophar-

ma dem GlobalPlayer Merck zugehörig, wo eine unternehmenstechnische Entscheidung des neuen Managements dafür gesorgt hat, die klinische Forschung im Kontext sublingualer Präparate komplett zu verlassen. Exakt in diese Phase muss augenscheinlich die nicht erfolgte Nachbesserung des Produktionsprozesses für den Gräserpollenextrakt gefallen sein. Damit saß InfectoPharm als Produktempfänger buchstäblich auf dem Trockenen. Sämtliche allergologisch tätigen Ärzte wurden in weit gestreuten (und damit öffentlichen) Mailings darüber informiert, dass lediglich ein Abverkauf der verfügbaren Chargen stattfinden kann und letztlich die anbehandelten Patienten ihre Therapie in anderer Weise fortzusetzen hatten.

Zitat aus den damaligen Mailings: „Allergopharma hat sich in der Kooperation – auch nach dem Produktübergang – weiter um den Zulassungsprozess gekümmert. Trotz aller Anstrengungen ist es Allergopharma in der vorgegebenen Zeit nicht gelungen, die Forderungen der Zulassungsbehörde fristgemäß zu erfüllen. Als Ergebnis steht nun fest, dass die Zulassung für das Produkt leider nicht erteilt werden wird. Diese Nachricht hat uns unerwartet ereilt, da wir bis zuletzt von einer positiven Bescheidung durch die Behörden ausgegangen sind.“ Und in der weiteren Ausführung heißt es deshalb: „Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von InfectoSlit Gräser wurden im Zulassungsverfahren nicht in Frage gestellt... Formal wird das Produkt jedoch seine Verkehrsfähigkeit verlieren, sobald die Zulassungsvergabung vorliegt und rechtskräftig geworden ist.“

## Ökonomische Aspekte verhindern Zulassung

Die geschilderten Umstände sind im Hinblick auf die kompetente und individuell

dosierte Behandlung vor allem im Kindesalter nicht nur bedauerlich, sondern eigentlich als skandalös zu bezeichnen. Denn die personalisierte, eine abgestufte SLIT-Behandlung eröffnende Option bleibt Kindern zukünftig vorenthalten, obwohl die klinische Datenlage des hochdosierten wässrigen Gräserpollenextrakts so valide ist, dass mit einer PEI-Zulassung unbedingt zu rechnen war. Vor dem Hintergrund ohnehin eingeschränkter Möglichkeiten in der Allergiebehandlung bei Kindern und Jugendlichen und eher zunehmenden Einschränkungen in der Zukunft (siehe an anderer Stelle bereits vorgetragene Sorgen der GPA: eJournal 3\_19) bleibt als ernüchterndes Fazit festzuhalten: Ökonomische und unternehmensstrategische Aspekte torpedieren eine leitlinienkonforme Allergen-Immuntherapie im Kindesalter.

### Dr. med. Bernhard Sandner

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie  
Zentrum Ambulante Medizin im Elisen-Palais  
Elisenstraße 28 | 63739 Aschaffenburg  
[sandnerbernhard@googlemail.com](mailto:sandnerbernhard@googlemail.com)

### Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Experimentelle Pneumologie  
Ruhr Universität Bochum  
44780 Bochum  
[albrecht.bufe@rub.de](mailto:albrecht.bufe@rub.de)

## Literatur

- 1 Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319
- 2 Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe. A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(4): 886-893