

Evidenz in der Gesundheitsversorgung / Evidence in Health Care

Klinische Nachzulassungsstudien im Rahmen der Therapieallergene-Verordnung (TAV): Eine systematische Recherche

Clinical post-approval studies as part of the Therapy Allergen Regulation (TAV): A systematic review

Andreas Horn^{a,*}, Claus Bachert^b, Detlef Brehmer^c^a HNO-Praxis am Neckar, Heidelberg, Deutschland^b HNO-Universitätsklinik, Gent, Belgien^c HNO-Praxis Alte Post, Göttingen, Fakultät für Medizin, Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland

ARTIKEL INFO

Artikel-Historie:

Eingegangen: 9. August 2020

Revision eingegangen: 13. November 2020

Akzeptiert: 24. November 2020

Online gestellt: 15. Januar 2021

Schlüsselwörter:

Evidenz in der spezifischen

Immuntherapie / Allergie-

Immuntherapie

TAV

Therapieallergene-Verordnung

Übersicht Zulassungsstudien in der

Allergie-Immuntherapie

First-line-Therapie in der spezifischen

Immuntherapie

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Einführung der Therapieallergene-Verordnung (TAV) sollen die im Bestandsmarkt befindlichen, bisher nicht zugelassenen Therapieallergene hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko Verhältnisses überprüft werden als Grundvoraussetzung für eine arzneimittelrechtliche Zulassung. Die pharmazeutischen Unternehmen sind aufgefordert klinische Studienprogramme durchzuführen. An diesem Prozess wird Kritik geübt, da dieser zu langen Übergangsfristen führen kann, sodass Patienten über wahrscheinlich zwei Jahrzehnte hinweg mit Präparaten behandelt werden, deren Wirksamkeit bisher nicht belegt ist und ggf. niemals belegt wird. So kann die TAV durch pharmazeutische Unternehmen genutzt werden, um finanzielle Mittel aus der Patientenversorgung trotz fehlendem bzw. ausstehendem Wirksamkeitsnachweis abzuschöpfen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die kritischen Präparate aufzulisten, für welche seit Beginn der TAV 2008 keine öffentlich zugängliche Studienaktivität zu verzeichnen ist. Hierfür wird das europäische Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) und das amerikanische Studienregister (ClinicalTrials.gov) systematisch durchsucht. Hierbei soll folgende im Sinne der TAV folgerichtige **Hypothese** überprüft werden: „Für die im TAV-Prozess befindlichen Präparate wurden in den vergangenen Jahren Studienprogramme durchgeführt, die Präparate stehen mehrheitlich kurz vor einer Zulassung durch das PEI“.

Die **Hypothese** wird mit den Erkenntnissen dieser Arbeit **widerlegt**. Tatsächlich lässt sich aktuell kein Präparat identifizieren, welches kurz vor der Zulassung im Rahmen der TAV steht. 61 Präparate befinden sich derzeit noch im TAV-Prozess, lediglich zwei Präparate haben diesen bereits erfolgreich durchlaufen. Es gilt zu bedenken, dass mit einem Studienprogramm mehrere Präparate derselben Produktgruppe und derselben homologen Gruppe zugelassen werden können, indem die Zulassung zum Beispiel für Frühblüher (Birke, Erle, Hasel) und Birke vergeben wird. Werden die insgesamt 63 (61 + 2) Präparate in den homologen Gruppen – Bäume, Gräser, Milben und Mischungen – zusammengefasst, bleiben 33 Präparate, die sich wie folgt klassifizieren lassen:

- 17 Präparate ohne Studienbeginn (inkl. ein Präparat mit einer fehlgeschlagenen Studie ohne weitere Aktivität): Für 12 der 33 Präparate kann keine Studienaktivität festgestellt werden. Für ein weiteres Präparat wurde eine Negativstudie gefunden. Da es sich hierbei jedoch um eine ältere Phase III-Studie (Studienbeginn im Jahre 2008) ohne vorherige Phase II-Studie handelt, wäre diese wahrscheinlich ohnehin ohne Relevanz für den TAV-Prozess geblieben. Da für dieses Präparat ansonsten keine weitere Aktivität nach der fehlgeschlagenen Studie zu erkennen ist, wurde dieses in die Liste der Präparate ohne Studienaktivität einklassifiziert, somit 13 Präparate (12 + 1). Bei weiteren vier Präparaten handelt es sich um Mischungen (drei Gräser-Bäume- und eine Gräser-Kräuter-Mischung) ebenfalls ohne Studienbeginn im Rahmen der TAV. Daher wurde für insgesamt 17 Präparate keine zielführende Studienaktivität im Rahmen der TAV begonnen.
- Ein Präparat mit Zulassung im Rahmen der TAV (zwei Studien): Ein Präparat hat den Prozess erfolgreich durchlaufen. Hierfür wurden zwei Studien durchgeführt.

* Korrespondenzadresse. Dr. med. Andreas Horn, HNO Praxis am Neckar, Uferstr. 8a, 69120 Heidelberg, Deutschland.
E-mail: horns04@t-online.de (A. Horn).

- 15 Präparate im Zulassungsprozess (33 Studien): Zu den 15 restlichen Präparaten wurden insgesamt 33 Studienaktivitäten (Phase II- & Phase III-Studien) gesichtet.

Fazit: Insgesamt 33 Präparate mit insgesamt 36 Studien (inkl. o.g. Negativstudie) im TAV Prozess: Für die 33 im TAV Prozess befindlichen Präparate werden/wurden 36 Studien (Dosisfindungsstudien: Phase II oder Wirksamkeitsstudien: Phase III) im Rahmen des Screenings gefunden, die potentiell für die TAV Relevanz haben könnten. Für 15 dieser Studien wurden ordnungsgemäß die Ergebnisse im europäischen Studienregister hinterlegt. Für weitere 13 Studien sind die Ergebnisse im Studienregister nicht hinterlegt, obwohl diese als abgeschlossen gekennzeichnet sind. Für vier Studien wurden keine Informationen im europäischen Studienregister hinterlegt, der Status dieser Studien bleibt ungewiss. Vier Studien sind noch nicht abgeschlossen.

Eine Empfehlung zur Verordnung eines bestimmten SIT-Präparates durch einen verantwortungsvollen Arzt kann jedoch erst nach angemessenem Beleg für dessen Wirksamkeit ausgesprochen werden. Für Präparate, welche über zehn Jahre nach Einführung der TAV noch keinen Studienbeginn verzeichnen, ist es sehr fraglich, ob eine Zulassung noch erreicht werden kann bzw. diese überhaupt angestrebt wird. Zudem veröffentlichen manche pharmazeutischen Unternehmer offensichtlich ihre Studienergebnisse nicht. Andere Unternehmen sind Ihren Pflichten nachgekommen.

Dieser Publikation ist zusammenfassend zu entnehmen, dass es für die drei inhalativen Hauptallergene (Gräser, Bäume und Milben) bereits heute eine Auswahl an zugelassenen, evidenzbasierten und wirksamen Alternativen, sowohl für die subkutane (SCIT), als auch die sublinguale (SLIT) Applikation von verschiedenen Herstellern auf dem Markt gibt. Der Einsatz von zugelassenen und nachweislich wirksamen Therapien ist im Sinne einer leitliniengerechten, sinnvollen Versorgung der Patienten unerlässlich.

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 9 August 2020
Received in revised form:
13 November 2020
Accepted: 24 November 2020
Available online: 15 January 2021

Keywords:
Evidence in specific
immunotherapy/allergy
immunotherapy
TAV
Ordinance of Therapy Allergens
Overview of approval studies in AIT
First-line therapies
Drug approval of AIT products

ABSTRACT

With the introduction of the Therapy Allergens Ordinance (TAV) the previously unapproved therapeutic allergens on the existing market need to be checked for their risk-benefit ratio as a basic prerequisite for approval under pharmaceutical law. This process is criticized because it can lead to long transition periods so that patients will probably be treated for two decades with preparations whose effectiveness has not yet been proven and may never be proven.

The aim of this work is to list the critical preparations for which no publicly accessible study activity has been recorded since the beginning of the TAV in 2008. For this purpose, the European Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) and the American study register (ClinicalTrials.gov) are systematically searched. The following hypothesis, consistent with the TAV, will be checked: *“In the past years, study programs were carried out for the preparations in the process of the TAV - the majority of these preparations are about to be approved by PEI”*. The hypothesis is refuted with the findings of this work. In fact, no preparation can currently be identified that is about to be TAV approved. 61 preparations are currently in the TAV process; only two preparations have already passed this successfully. If the total of 63 (61 + 2) preparations are combined in the homologous groups – trees, grasses, mites and mixtures –, there are 33 preparations that can be classified as follows:

- One preparation with approval as part of TAV (two studies)
- 17 preparations where no study has so far been initiated (including one preparation with a failed study without further activity)
- 15 preparations in the approval process (33 studies)

For the 33 preparations in the TAV process, 36 studies (phase II and III) that may potentially be relevant for TAV were found as part of the screening. For 15 of these studies the results have duly been entered in the European study register. The results of another 13 studies have not been stored in the study register although they are marked as completed. No information has been stored in the European study register for four studies so that the status of these studies remains unclear. Four studies have not yet been completed.

Responsible doctors can make recommendations for the prescription of a certain SIT preparation only if there is adequate evidence of its effectiveness. For preparations that have not yet started studies more than ten years after the introduction of the TAV, it is very doubtful whether approval can still be obtained or whether it is even being sought. For the three main inhaled allergens (grasses, trees and mites) there is already a selection of approved, evidence-based and effective alternatives for both subcutaneous (SCIT) and sublingual (SLIT) application from various manufacturers on the market. The use of therapies that have been approved and proven effective is essential in terms of guideline-compliant, sensible care for patients.

Hintergrund und Ziel der Arbeit

Die 2008 in Kraft getretene TAV etablierte in Deutschland einen rechtlichen Rahmen für den Zulassungsprozess von Therapieallergenen zur Behandlung von häufig vorkommenden Allergien (Bäume: Birke-Erle-Hasel, Süßgräser außer Mais, Hausstaub-Milben, Insektengifte). Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) überwacht

die Qualität, sowie Sicherheit der im Bestandsmarkt befindlichen, bereits zugelassenen Produkte zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie (SIT) und überprüft im Rahmen der TAV bei den aktuell nicht zugelassenen SIT-Präparaten zusätzlich die Wirksamkeit. Das PEI sieht sich durch die Einführung der TAV als Treiber für eine Verbesserung der Versorgungsqualität in der Allergologie: „Wir stehen an einem Wendepunkt in der Allergologie. Spätestens ab 2026

werden für die Hauptallergene nur zugelassene Allergenpräparate auf dem Markt sein!“ [1]. Die Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Rahmen des Zulassungsverfahrens war tragender Grund für die TAV. Bei Behandlung mit individuell rezeptierten, nicht zugelassenen Therapieallergenen besteht die Gefahr, dass sich die allergische Erkrankung bei Nichtwirksamkeit des applizierten Präparates nicht nur nicht verbessert, sondern verschlechtert. Im Bundesgesundheitsblatt wird weiter ausgeführt, dass es „nicht hinnehmbar ist, Patienten, die aufgrund ihrer allergischen Erkrankung mit zugelassenen, nachweislich wirksamen Fertigarzneimitteln hätten therapiert werden können, den Risiken einer Therapie mit einer individuellen Rezeptur auszusetzen.“ [2] Das PEI führt dazu aus: „dem Patienten [wird] im Falle einer Behandlung mit einem Präparat, dessen Nutzen-Risiko-Verhältnis fraglich sein kann und dessen Wirksamkeit nicht belegt wurde, bei Nichtwirksamkeit des betreffenden Therapieallergens eine Heilung oder Linderung durch ein entsprechend geprüftes Arzneimittel vorenthalten“ und weiter: „es besteht darüber hinaus das Risiko, dass durch den „Etagenwechsel“ eine Verschlechterung des gesundheitlichen Zustandes des Patienten eintritt.“ [3]

Der TAV Prozess sieht u.a. vor:

1. Ermittlung der optimalen Dosierung durch mindestens eine Phase II-Studie (Dosisfindungsstudie), um ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erzielen
2. Bestätigung der Wirksamkeit der ermittelten optimalen Dosierung in einer Phase III-Studie (Feldstudie)

Auch wenn sich die TAV lediglich mit dem deutschen Therapieallergene-Markt beschäftigt, gibt es doch auch auf der europäischen Ebene Ansätze zur Harmonisierung der Regulation von Allergenprodukten [4]. Der Geltungsbereich der TAV sind Bestandsprodukte, die zum Zeitpunkt der Einführung der TAV (2008) auf dem deutschen Markt verfügbar, aber nicht zugelassen waren und eines der häufig vorkommenden Allergene (Bäume: Birke-Erle-Hasel, Süßgräser außer Mais, Hausstaub-Milben, Insektengifte) beinhalten. Diese Bestandsprodukte können und dürfen auch nur über den TAV Prozess zugelassen werden. Parallel und unabhängig von der TAV können und wurden bereits u.a. in europäischen Zulassungsverfahren neue Therapieallergene zugelassen.

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es, diejenigen Präparate zu identifizieren, die im TAV-Prozess angemeldet sind und für die bisher keine - öffentlich zugänglich - erkennbare Studienaktivität verzeichnet werden konnte.

Unbefriedigender Status quo nach über zehn Jahren Therapieallergene-Verordnung (TAV)

Von ehemals über 6.600 zur Verfügung stehenden, nicht zugelassenen Präparaten wurden bis zum 14.05.2009 zunächst 178 Therapieallergene nach §3 Abs. 1 TAV beim PEI angezeigt. Mit dieser Anzeige haben sich die pharmazeutischen Unternehmer nach Intention des Gesetzgebers dazu verpflichtet bis zum 01.12.2010 eine Zulassung beim PEI einzureichen. Alle übrigen Präparate sollten bis zum 14.11.2011 „abverkauft“ werden dürfen – dem ursprünglichen Ende der TAV. Für insgesamt 123 Therapieallergene wurden von zehn pharmazeutischen Unternehmen Anträge auf Zulassung eingereicht. Von diesen sind 62 Präparate ausgeschieden, da sie zurückgezogen bzw. nicht weiter von den pharmazeutischen Unternehmen verfolgt wurden [5] oder eine Zulassung erhalten haben, welches aber auf lediglich zwei der 62 Produkte zutrifft. Diese zwei sind die einzigen bisher im Rahmen der TAV zugelassenen Präparate. Die Zulassung beider Präparate erfolgte im August 2018. Somit hat zehn Jahre nach Inkrafttreten der TAV ein Hersteller erstmals erfolgreich die Anforderungen

der Phase II- und Phase III-Studien durchlaufen und die Zulassung für ein sublinguales (SLIT) Tropfen-Produkt für das Hauptallergen Birke erhalten. Im Einklang mit den regulatorischen Anforderungen wurde die Zulassung des Birken-Präparates (für welches die oben genannten Studien durchgeführt wurden) innerhalb der homologen Gruppe auf eine Frühblüher-Mischung (Birke, Erle, Hasel) erweitert, so dass bislang zwei Produkte erfolgreich durch den TAV-Prozess gelaufen sind [6].

Aktuell befinden sich noch 61 Präparate in klinischen Entwicklungsprogrammen (klinische Studien der Phase II bzw. Phase III) [5]. Werden im Rahmen dieser Entwicklungsprogramme klinische Mängel an den Therapieallergenen festgestellt, erhalten die pharmazeutischen Unternehmen einen Mängelbescheid. Können die Mängel innerhalb eines Jahres seitens der Hersteller nicht ausgeräumt werden, oder kann keine sukzessive Verlängerung der Frist zur Ausräumung der Mängel vereinbart werden, hat das PEI die Möglichkeit umgehend die Chargenfreigabe für die betroffenen Präparate einzustellen. Eine Verlängerung dieser Frist ist lediglich durch Initiierung einer adäquaten klinischen Studie möglich [2]. Unklar ist aber, wie die Handhabung mit Präparaten ist, die zwar zur Zulassung angemeldet wurden, für die aber bisher - über zehn Jahre nach Inkrafttreten der TAV - keine Studien aufgelegt wurden. Ob der Ordnungsgeber diese Lücke bewusst offengelassen hat oder sie nicht gesehen hat, kann nicht beantwortet werden. Es ist aber zu vermuten, dass es nicht vorgesehen war, dass sich Präparate jahrelang unter dem „Schutz-Schirm“ der TAV verstecken, um weiterhin ohne Nachweis der Wirksamkeit sowie ohne behördliche Zulassung zu Lasten der Solidargemeinschaft (und des einzelnen Patienten bei Nichtwirksamkeit) verkehrsfähig zu bleiben.

Die Intention des Gesetzgebers war es, dass der TAV Prozess bis zum heutigen Tag schon abgeschlossen sein sollte. Auch im Arzneimittel-Verordnungs-Report (AVR) aus dem Jahr 2017 wurde noch das Jahr 2018 als Ende der TAV genannt [7]. Nach Aussage von Prof. Vieths, Leiter der Abteilung „Allergologie“ des PEI von 2002 bis 2017, erforderte die Bearbeitung der Anträge zur klinischen Entwicklung der Therapieallergene mehr Zeit als erwartet [8]. Die langen Übergangsfristen werden kritisch und kontrovers diskutiert und verunsichern das Ordnungsverhalten [9]. Das PEI geht momentan von 2026 als Enddatum der TAV aus [1]. Dies bedeutet für viele Präparate geduldete Verordnungsfähigkeit über zwei Jahrzehnte – trotz bisher nicht nachgewiesener Wirksamkeit! Die TAV Verlängerung erlaubt Firmen damit weiterhin finanzielle Mittel aus der Patientenversorgung trotz fehlendem Wirksamkeitsnachweis abzuschöpfen.

Der Arzneimittelverordnungs-Report (AVR) von 2020 zeigt, dass die Arzneimittelausgaben für die SIT in Deutschland im Jahr 2019 bei 358 Mio. € liegen. Von 55 analysierten SIT-Präparaten sind 26 ohne reguläre Zulassung, somit fast die Hälfte aller Therapieallergene! Dies entspricht Nettokosten in Höhe von 138 Mio. € (und damit einem Plus von 8 Mio. € gegenüber 2019) für bis heute nicht zugelassene SIT-Präparate für die Krankenkassen im Jahr 2019 [10]. Der AVR verweist darüber hinaus auf eine Stellungnahme des Dachverbandes der Betriebskrankenkassen (BKK-Dachverband) aus dem Jahr 2019: In dieser Stellungnahme zum Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) fordert der BKK-Dachverband, dass der G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) ermächtigt werden sollte, für nicht zweckmäßige und unwirtschaftliche Therapieallergene einen Ausschluss von der Erstattungsfähigkeit festzulegen. „Aus Sicht des BKK Dachverbands ist es für die Patienten wichtig, nur mit Produkten behandelt zu werden, die ein positives Nutzenverhältnis aufweisen. Arzneimittel, die seit 2008 keine Studien begonnen haben, sollten durch den G-BA kritisch bewertet werden.“ [11] Diese klare Stellungnahme ist im Interesse des Patientenwohls zu begrüßen.

SIT-Leitlinie: Transparenz zu Studien und Studienaktivitäten

Im Jahr 2014 wurde die AWMF S2k-Leitlinie zur SIT veröffentlicht. Die TAV hat einen hohen Einfluss auf die Versorgung der Allergiker in Deutschland und hat inhaltlich Eingang in die S2k-Leitlinie gefunden. Nach dieser sollen bevorzugt Präparate eingesetzt werden, welche in klinischen Studien nach WAO - (World-Allergy-Organization) oder EMA - (Europäische Arzneimittelbehörde) Standards eine Wirksamkeit und Sicherheit dokumentiert haben [12]. Um Transparenz hinsichtlich der Evidenz verfügbarer Präparate zur SIT zu schaffen, wurden zusätzlich zum Text der S2k-Leitlinie verschiedene Tabellen erstellt. Halbjährlich sollen diese Tabellen aktualisiert werden. Sie geben unter anderem einen Überblick zum Zulassungsstatus und den aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Studien zu den Therapieallergenen, welche den nachfolgend genannten Kriterien angelehnt an die WAO entsprechen [13–15]. Zu finden sind diese Tabellen auf den Seiten der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGAKI): <http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/>

- Die Kriterien konzentrieren sich auf fünf Forderungen:
- 1) randomisiertes, doppelblindes, Placebo-kontrolliertes Studien-design,
 - 2) standardisierte Allergenextrakte und Dosis,
 - 3) Angabe eines kombinierten Symptom-Medikations-Score u./o. beider Einzel-Scores,
 - 4) signifikantes Ergebnis,
 - 5) Wirksamkeit mindestens 20% über Placebo

Auch die Tabellen zur S2k-Leitlinie sind immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen [9,16–20] zwischen pharmazeutischen Unternehmen, den Verbänden der Leistungserbringer und den Kostenträgern im deutschen Gesundheitswesen sowie innerhalb der Ärzteschaft. In dieser Diskussion wird u.a. kritisiert, dass die Tabellen nicht vollständig seien, da sie nicht die gesamte klinische Dokumentation eines SIT-Präparats abbilden würden. Außerdem wird betont, dass fehlende Evidenz nicht fehlende Wirksamkeit implizieren würde und sich eine Intervention mit noch nicht nachgewiesener Evidenz bei Vorliegen zusätzlicher Daten als wirksam erweisen könnte. Auch würden die Aufnahmekriterien in die Tabelle nicht berücksichtigen, dass dem PEI weitere Informationen durch Einblicke in die Zulassungsdossiers vorliegen [8,21]. Paradoxerweise betonen diese Autoren gleichzeitig aber auch, dass die Wirksamkeit in entsprechenden Studien nachgewiesen werden muss, bevor die Anwendung des Präparates am Patienten empfohlen werden kann [21]. Insbesondere die Stellungnahme der KV Baden-Württemberg aus dem Jahr 2015 mit der Empfehlung, Produkte mit Wirksamkeitsnachweis und bestehender Zulassung vorrangig einzusetzen („First-line“), würde zu einer Fehlinterpretation der Tabellen führen und sei eine korrekturbedürftige Fehleinschätzung. Für diese Aussage hat der AVR 2020 kein Verständnis und kritisiert, dass die Leitlinienautoren offenbar von ihrem ursprünglichen Mut verlassen wurden, eine Publikation mit einer uneingeschränkten evidenzbasierten Empfehlung zu veröffentlichen [11].

TAV-Prozess transparenter darstellen

Der TAV-Prozess ist wenig transparent. Im Rahmen dieser Arbeit sollen als primäres Ziel diejenigen Präparate identifiziert werden, die im TAV-Prozess angemeldet sind und für die bisher keine – öffentlich zugänglich – erkennbare Studienaktivität verzeichnet werden konnte.

Prinzipiell unterliegen klinische Studien im Rahmen der TAV der Genehmigungspflicht durch die Bundesbehörde. Genehmigte

Studien sollen in die mit Artikel 11 der Direktive 2001/20/EC eingeführte europäische EudraCT Datenbasis aufgenommen werden. Mit Artikel 57 der Verordnung EC No 726/2004 wurden Teile der EudraCT Datenbasis öffentlich zugänglich gemacht, womit Informationen zu angemeldeten, laufenden und abgeschlossenen Studien über das europäische Clinical Trials Register zugänglich sind. Phase I-Studien sind über das europäische Clinical Trails Register nicht öffentlich zugänglich [22].

Eine Transparenz hinsichtlich der begonnenen und abgeschlossenen Nachzulassungsstudien für Therapieallergene in Deutschland im Rahmen der TAV ist das sekundäre Ziel dieser Arbeit. Hierfür werden die Studien des europäischen Clinical Trial Registers (www.clinicaltrialsregister.eu) und die Daten des amerikanischen Studienregisters (www.clinicaltrials.gov) systematisch gesichtet. In beiden Datenbanken werden den Studien Identifikationsnummern zugeordnet. In der europäischen handelt es sich hierbei um die EudraCT- und in der amerikanischen um die NCT-Nummer [22,23].

Ein Überblick über die zum TAV-Prozess angemeldeten, aktuell 63 Präparate ist [Appendix A](#) zu entnehmen. 61 dieser Präparate befinden sich derzeit im TAV Prozess, zwei Präparate haben den Prozess erfolgreich durchlaufen.

Primäres Ziel	Identifikation von Präparaten ohne erkennbaren Studienbeginn im Rahmen der TAV
Sekundäres Ziel	Systematische Recherche der klinischen Studien für die im TAV-Prozess befindlichen Präparate
Hypothese	Für die im TAV-Prozess befindlichen Präparate wurden in den vergangenen Jahren Studienprogramme durchgeführt, die Präparate stehen mehrheitlich kurz vor einer Zulassung durch das PEI.

Methodik der systematischen Recherche

Eine systematische Literaturrecherche umfasst die Identifizierung, kritische Evaluation und Integration aller relevanten und nach wissenschaftlichen Standards angefertigten Publikationen, die zur Beantwortung der Fragestellung beitragen [24]. Hierbei werden als relevant eingestufte Publikationen von den als nicht relevant eingestuften begründet abgegrenzt [25]. In dieser Arbeit gestaltet sich die Literaturrecherche wie folgt:

Zunächst werden alle verfügbaren Studien aus dem europäischen Clinical Trials Register und dem amerikanischen Register systematisch, mit verschiedenen Suchbegriffen, gefiltert. Diese Suchbegriffe umfassen die Indikation (z.B. Allergische Rhinitis, Allergisches Asthma, Allergie ...), die Spezifikationen der Hauptallergene (z.B. Gräserpollen, Baumpollen, Milben, ...) sowie die relevanten Unternehmen (z.B. ALK-Abello, Bencard, Leti Pharma, Lofarma, ...) und Produkte (z.B. Oralvac®, Depigoid®, Lais®, ...). Detaillierte Informationen zur Methodik dieser Arbeit können über die Herausgeber bezogen werden.

Von 1.324 gefilterten Studien werden 798 ausgeschlossen, weil es sich nicht um TAV-relevante Hauptallergene handelt (z.B. Tierepithelien, Kräuter, Nahrungsmittel,...). Weitere 59 Studien werden ausgeschlossen, da es sich nicht um SIT-Präparate handelt (z.B. Kortikosteroide, Prick-Tests, etc.). Bei 28 weiteren Studien handelt es sich um Studien zu einer anderen Indikation (z.B. onkologische Erkrankungen, Hepatitis, Schizophrenie, etc.). Nach der Eliminierung aller Dopplungen bleiben 224 potentiell relevante Studien übrig. Diese werden hinsichtlich ihrer Relevanz für die TAV untersucht. Hierfür werden alle Studien ausgeschlossen, welche vor 2008 begonnen wurden. Des Weiteren werden nur interventionelle Studien betrachtet. Die klinischen Studien sollen zu Präparaten gelistet sein, welche 2008 auf dem deutschen Markt verkehrsfähig, aber nicht zugelassen waren, und heute noch im Vertrieb sind. Da im Laufe des Publikationsprozesses eine weitere Studie gestartet wurde, wurde diese zusätzlich zu den 35 relevanten

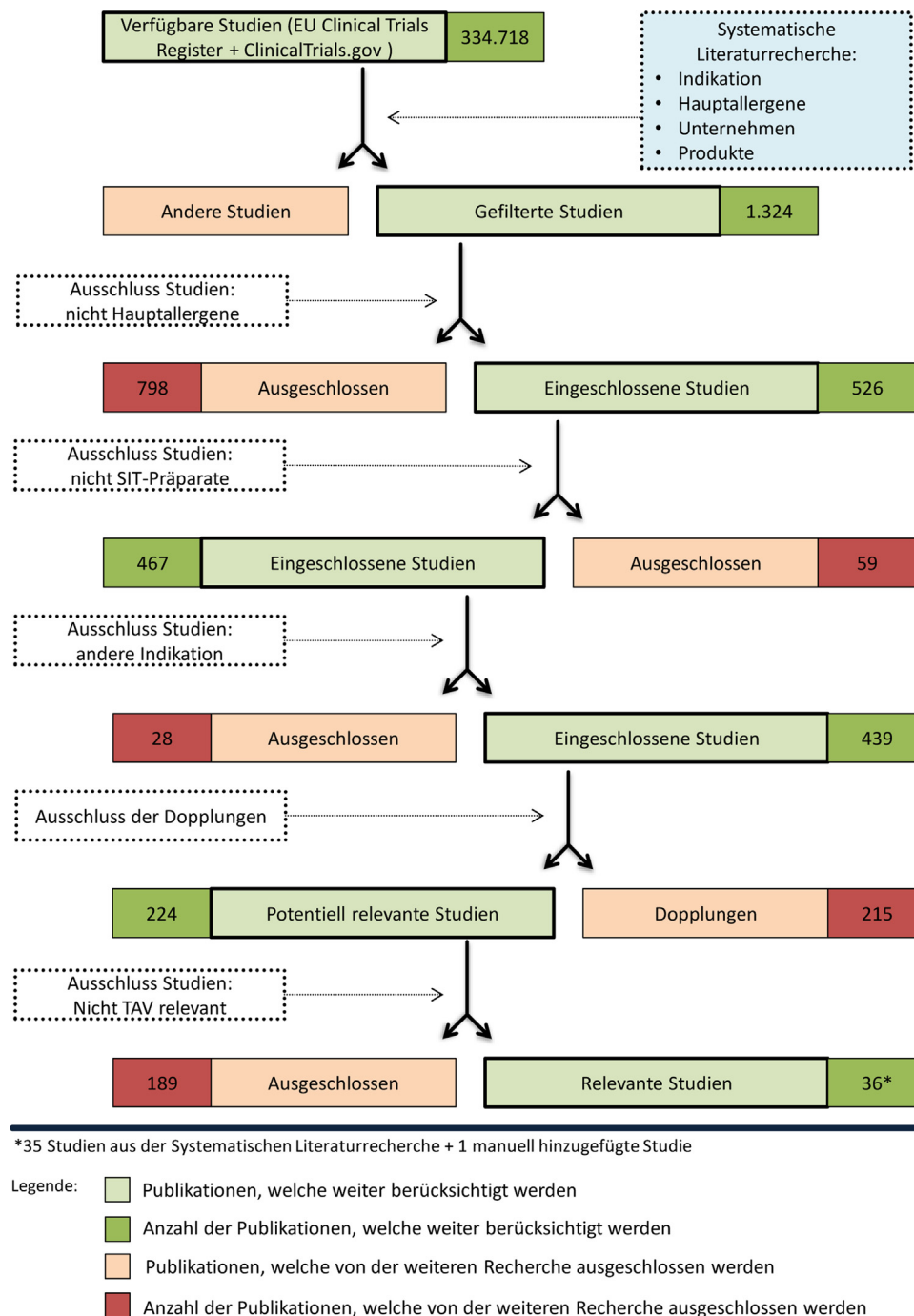


Abbildung 1. Methodik der systematischen Literaturrecherche.

Studien aus der systematischen Recherche betrachtet, sodass eine Gesamtzahl von 36 relevanten Studien resultiert. Einen Überblick zur systematischen Recherche bietet die folgende [Abbildung 1](#).

Ergebnisse

Status der Präparate im TAV Prozess

61 Präparate befinden sich derzeit im TAV-Prozess, zwei haben diesen bereits erfolgreich durchlaufen. Es gilt zu bedenken, dass mit einem Studienprogramm mehrere Präparate derselben Produktgruppe und derselben homologen Gruppe zugelassen werden können, indem die Zulassung zum Beispiel für Frühblüher und Birke vergeben wird. Werden die insgesamt 63 (61 + 2) Präparate in den

homologen Gruppen – Bäume, Gräser, Milben und Mischungen – zusammengefasst, bleiben 33 Präparate, die sich wie folgt klassifizieren lassen:

• 17 Präparate ohne Studienbeginn unter der TAV

Für 12 der 33 Präparate kann keine Studienaktivität festgestellt werden. Für ein weiteres Präparat wurde eine Negativstudie gefunden. Da es sich hierbei jedoch um eine Phase III-Studie (Studienbeginn im Jahre 2008) ohne vorherige Phase II-Studie handelt, wäre diese wahrscheinlich ohnehin ohne Relevanz für den TAV-Prozess geblieben. Da für dieses Präparat ansonsten keine weitere Aktivität nach der fehlgeschlagenen Studie zu erkennen ist, wurde dieses in die Liste der Präparate ohne Studienaktivität einklassifiziert. Bei weiteren vier Präparaten

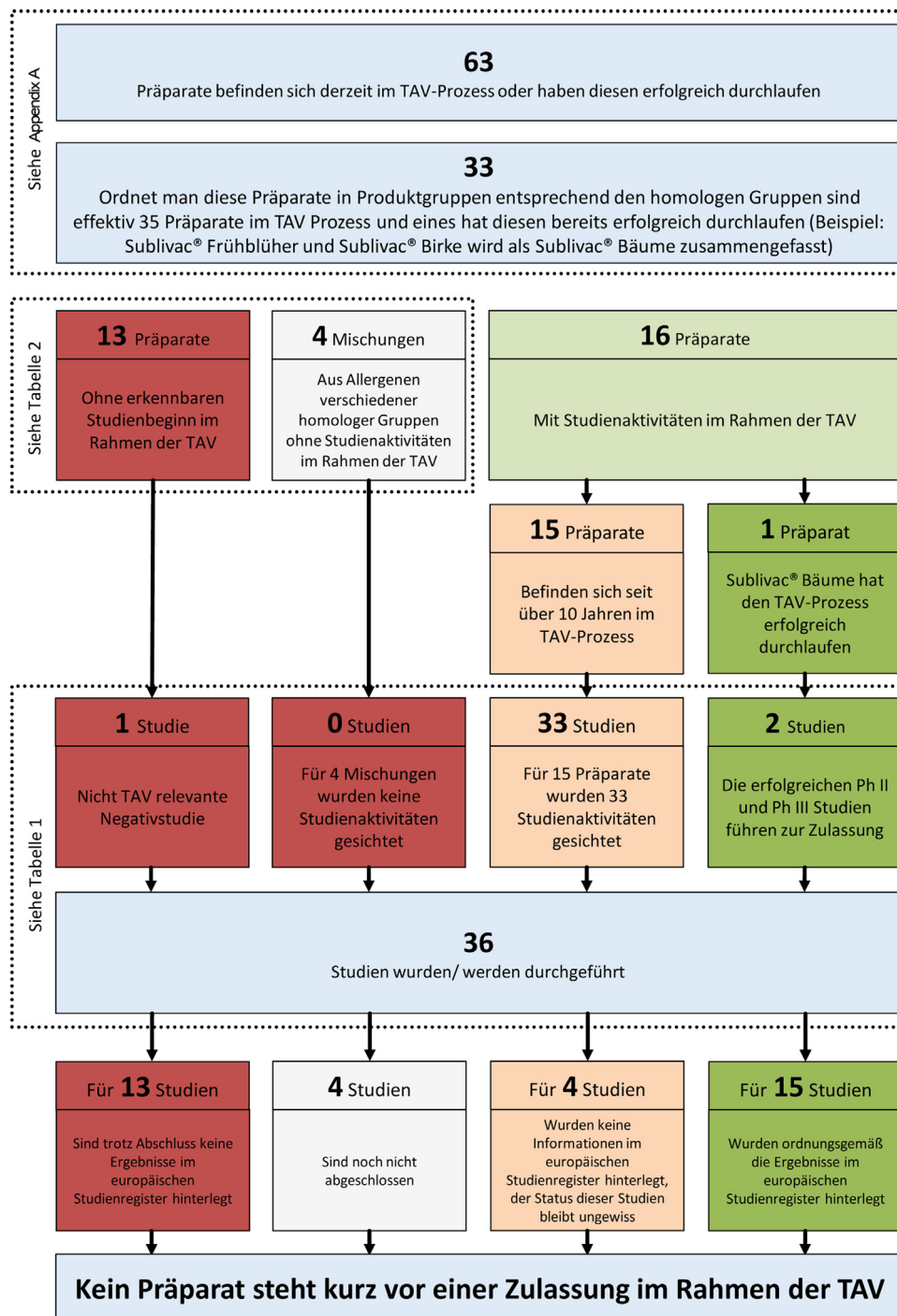


Abbildung 2. Status der Präparate im TAV Prozess.

handelt es sich um Mischungen (drei Gräser-Bäume- und eine Gräser-Kräuter-Mischung) ebenfalls ohne Studienbeginn im Rahmen der TAV. Daher wurde für insgesamt 17 Präparate keine zielführende Studienaktivität im Rahmen der TAV begonnen.

- **Ein Präparat mit Zulassung im Rahmen der TAV (zwei Studien):**
Ein Präparat hat den Prozess erfolgreich durchlaufen. Hierfür wurden zwei Studien durchgeführt.
- **15 Präparate im Zulassungsprozess (33 Studien):**
Zu den 15 restlichen Präparaten wurden insgesamt 33 Studienaktivitäten (Phase II- & Phase III-Studien) gesichtet.
- **Insgesamt 33 Präparate im TAV Prozess (36 Studien):**
Insgesamt werden/wurden für die 33 im TAV Prozess befindlichen Präparate 36 Studien (Dosisfindungsstudien: Phase II

oder Wirksamkeitsstudien: Phase III) im Rahmen des Screenings (35+1 während des Publikationsprozesses gestartete Studie) gefunden, die potentiell für die TAV Relevanz haben könnten. Für 15 dieser Studien wurden ordnungsgemäß die Ergebnisse im europäischen Studienregister hinterlegt. Für weitere 13 Studien sind die Ergebnisse im Studienregister nicht hinterlegt, obwohl diese als abgeschlossen gekennzeichnet sind. Für vier Studien wurden keine Informationen im europäischen Studienregister hinterlegt, der Status dieser Studien bleibt ungewiss. Vier Studien sind noch nicht abgeschlossen.

Abbildung 2 gibt einen graphischen Überblick zum Status der Präparate im TAV Prozess.

Nachzulassungsstudien von Präparaten im TAV-Prozess

Im Rahmen der systematischen Recherche sowie der im Publikationsprozess manuell berücksichtigten Marktrücknahmen sowie Studienstart wurden 36 relevante Studien der Phase II und Phase III zu insgesamt drei Allergengruppen (Bäume, Gräser, Milben) detektiert. Dabei waren zwei Studien ohne Angabe des Therapieallergens (Tabelle 1). Zu 17 Präparaten wurde kein Studienbeginn gefunden, vgl. Tabelle 2. Darüber hinaus konnten fünf Präparate in den jeweiligen Phase III-Studien den primären Endpunkt nicht erreichen, weshalb die pharmazeutischen Unternehmer für diese Präparate neue Studienprogramme starten müssen. Es handelt sich hierbei um Lais®-Tabletten Gräser, Lais®-Tabletten Bäume, Pollinex® Quattro Bäume (Studie mittlerweile aufgrund „technischer“ Probleme annulliert [26]), Depigoid Bäume und Acaroid® Milbe. Bei Depigoid® XT Bäume (früher Depiquick®) wurde ebenfalls der primäre Endpunkt in einer Ph III Studie verfehlt. Da für dieses Produkt jedoch noch keine Ph II Studien durchgeführt wurden, hätte die Studie auch bei einem positiven Ergebnis wahrscheinlich ohnehin keine Gültigkeit für den TAV-Prozess.

Zur Validierung der DGAKI-Tabelle zu genehmigten/evtl. abgeschlossenen Studien für TAV-Präparate [15] (nachfolgend TAV-Nachzulassungstabelle genannt), wird diese mit den Ergebnissen der systematischen Recherche abgeglichen. Bei dem Vergleich fallen folgende Unterschiede auf:

- Ein Präparat ist in der TAV-Nachzulassungstabelle hinterlegt, befindet sich jedoch nicht mehr im Vertrieb. Namentlich handelt es sich hierbei ModAll®. (Anmerkung: Um die Leitlinien-Tabelle auf den aktuellen Stand der Erkenntnisse zu bringen und übersichtlich zu halten, sollte dieses Präparate aus der Übersicht herausgenommen werden.)
- Depigoid® XT (früher: Depiquick®) ist in der TAV-Nachzulassungstabelle nicht hinterlegt. Da sich diese Präparate jedoch noch im TAV-Prozess befinden, sollten diese aufgeführt werden.
- Eine Studie, welche in der Leitlinien-Tabelle nicht hinterlegt ist, jedoch im Rahmen der Recherche gesichtet wurde, ist eine Studie zu Depigoid® XT (früher: Depiquick®) aus dem Jahr 2012 mit der EudraCT Nummer (2011-004185-14) und der NCT Nummer (NCT01902992). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo. In der Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo im kombinierten Symptom-Medikationsscore gezeigt werden. Die Studie ist somit als sog. Negativstudie anzusehen [27].
- Für das Präparat Sublivac fix® Gräser von HAL Allergie wurde neben der in der TAV-Nachzulassungstabelle hinterlegten Studie eine weitere Phase II-Studie gesichtet. Die Studie aus dem Jahr 2015 mit der NCT Nummer (NCT02556801) ist nur in dem amerikanischen Studienregister hinterlegt. Ergebnisse zu dieser Studie sind über die amerikanische Datenbank nicht mehr zugänglich.
- Nicht einzuordnen sind vier Studien des Unternehmens Roxall. Jeweils zwei Studien für Präparate zur subkutanen Applikation (SCIT) (NCT: NCT01013116 und NCT01012752) und zwei Studien für Präparate zur sublingualen Applikation (SLIT) (NCT: NCT01012882 und NCT01014325) sind in dem amerikanischen Register hinterlegt. Diese vier Studien sind mit einem Studienbeginn von 2016 angelegt. Der Status im amerikanischen Studienregister ist als „Not yet recruiting“ (noch nicht in der Rekrutierungsphase) bzw. „Unknown“ (ungewiss) hinterlegt. Dabei sollten alle vier Studien im Laufe des Jahres 2017 abgeschlossen worden sein. Unklar bleibt, ob diese Studien jemals gestartet wurden.

Auffällig ist, dass bei 13 der systematisch recherchierten Studien keine Studienergebnisse bei clinicaltrials.eu hinterlegt sind,

obwohl diese als abgeschlossen gekennzeichnet sind (Tabelle 1). Es bleibt zu vermuten, dass diese Studien den primären Endpunkt ggf. nicht abgebildet haben, da die Hersteller bei positivem Ausgang der Studien ein großes Interesse hätten, die Ergebnisse zu publizieren. Die Sponsoren sind aber dazu verpflichtet innerhalb eines Jahres nach Ende der Studien die Ergebnisse zu publizieren. (Anmerkung: Von den insgesamt 18.432 zu veröffentlichenden Ergebnissen in der Eudra CT-Datenbank wurden – Stand April 2019 – lediglich 68,2% veröffentlicht. Dies hat Europäische Kommission, EMA und HMA kürzlich veranlasst, einen gemeinsamen Brief an die Sponsoren zu richten, um die Veröffentlichungspflichten klar zu stellen [28]). Drei Studien sind noch nicht abgeschlossen. Eine weitere Studie ist zwar abgeschlossen, die Ergebnisse aber Stand Oktober 2020 nicht bei clinicaltrials.eu hinterlegt, sondern lediglich im Rahmen einer Poster-Veröffentlichung publiziert [29]. Für vier Studien wurden keine Informationen im europäischen Studienregister hinterlegt, der Status dieser Studien bleibt ungewiss. Nur für 15 Studien wurden ordnungsgemäß die Ergebnisse im europäischen Studienregister hinterlegt.

Tabelle 1 fasst die Erkenntnisse der systematischen Recherche und den Abgleich mit der DGAKI-Tabelle zu genehmigten/evtl. abgeschlossenen Studien für TAV-Präparate [15] zusammen.

Für 17 Präparate wurden bislang keine nachvollziehbaren Studienprogramme im Rahmen der TAV gestartet. Die folgende Tabelle 2 listet alle Präparate auf, für welche keine Studien im Rahmen der umfassenden Recherche gefunden werden konnten. Dies kann folgende Gründe haben:

- Studien nicht bei clinicaltrialsregister.eu und ClinicalTrials.gov hinterlegt (z.B. Ph I Studien)
- Noch keine Studien begonnen (andere Therapien werden vorrangig entwickelt)
- keine Studien begonnen, da keine ernsthaften Zulassungsabsichten

Kritisch zu hinterfragen ist, ob Präparate, deren Studienprogramme über zehn Jahre nach Beginn der TAV noch nicht begonnen wurden oder sich evtl. noch in Phase I befinden, von den Herstellern selbst priorisiert oder weiterverfolgt werden.

Primäres Ergebnis	Identifikation von Präparaten ohne erkennbaren Studienbeginn im Rahmen der TAV: Für 17 Präparate wurden bislang keine nachvollziehbaren Studienprogramme im Rahmen der TAV gestartet.
Sekundäres Ergebnis	Systematische Recherche der klinischen Studien für die im TAV-Prozess befindlichen Präparate: Im Rahmen der systematischen Recherche konnten 36 relevante Phase II- und Phase III-Studien gesichtet werden. Für 13 dieser Studien sind keine Ergebnisse im europäischen Clinical Trials Register hinterlegt, obwohl diese als abgeschlossen gekennzeichnet sind.
Hypothese	Für die im TAV-Prozess befindlichen Präparate wurden in den vergangenen Jahren mehrheitlich Studienprogramme durchgeführt, sodass diese nun kurz vor einer Zulassung durch das PEI stehen: Die Hypothese wurde widerlegt: • 17 Präparate bleiben ohne erkennbaren Studienbeginn im Rahmen der TAV. • Bislang wurde keine aktuelle Marktdosis über die Phase II hinaus weiterentwickelt (keine Marktdosis als optimale Dosierung bestätigt) • Für die Phase III-Studien eines Präparates sind die Veröffentlichungen der Studienergebnisse überfällig. • Bei sechs Präparaten waren die primären Endpunkte in den Phase III-Studien negativ (Ergebnisse einer Studie mittlerweile annulliert). --> Damit lässt sich aktuell kein Präparat identifizieren, welches kurz vor einer Zulassung im Rahmen der TAV steht.

Tabelle 1
Nachzulassungsstudien im Rahmen der TAV nach clinicaltrialsregister.eu und ClinicalTrials.gov.

Nachzulassungsstudien für Präparate im TAV-Prozess (nach www.clinicaltrialsregister.eu und ClinicalTrials.gov); Stand: 10/2020*					
Präparate	Allergen	Studien-Phase (EudraCT Nummer / NCT number)	In TAV-Nachzulassungstabelle enthalten?	Ergebnisse in clinicaltrials.eu hinterlegt?	Kommentar
Acaroid®	Milbe	1. Ph II (2011-002248-29)	Ja	Ja	Dosisanpassung mit Faktor 3x für Ph III
		2. Ph III (2015-000188-15)	Ja	Nein	Primärer Endpunkt negativ – Ergebnisse nur durch Poster-Veröffentlichung einsehbar [29]
Clustoid®*	Gräser	3. Ph II (2010-022083-12)	Ja	Nein	Studienergebnisse überfällig
	Bäume	4. Ph III (2008-000513-29)	Ja	Nein	Studie publiziert [30]
		5. Ph II (2011-002296-42)	Nein	Nein – noch laufend	Studienbeginn 2020
	Milbe	6. Ph II (2011-002317-10)	Nein	Nein – noch laufend	Studienbeginn 2019
Depigoid®	Gräser	7. Ph II (2010-018562-23)	Ja	Nein	Ungewisser Status der Studie; Geschätzter Studienabschluss war im September 2011; Neues Studienprogramm mit Ph II (2012-000416-28) begonnen
		8. Ph II (2012-000416-28 / NCT01634958)	Ja	Ja	Ergebnisse nicht ausreichend / unklar; Neues Studienprogramm mit Ph II (2014-004732-19) begonnen
		9. Ph II (2014-004732-19)	Ja	Ja	Datenlage unklar, Dosisanpassung mit Faktor 3x bis Faktor 8x für Ph. III [31]
	Bäume	10. Ph II (2008-008448-26 / NCT01144429)	Ja	Ja	Datenlage unklar, Dosisanpassung mit Faktor 5x für Ph. III [32]
		11. Ph III (2012-000414-11 / NCT01694836)	Ja	Ja	Ergebnisse der 5-Jahresstudie unklar, lediglich für Subgruppe der mono-sensibilisierte Patienten in den Jahren 2 und 3 signifikanter Effekt ggü. Placebo
		12. Ph III (2011-004185-14 / NCT01902992)	Nein	Ja	„Negativstudie“: primärer Endpunkt negativ; Neues Studienprogramm wird erwartet
Depigoid® XT (Depiquick®) Lais® Tabletten	Gräser	13. Ph II (2011-002174-23)	Ja	Nein	Dosisanpassung mit Faktor 1,3-3,5
	Bäume	14. Ph III (2012-004916-79)	Ja	Nein	Primärer Endpunkt negativ
		15. Ph II (2012-001822-89)	Ja	Nein	Dosisanpassung mit Faktor 1,3-3,5
		16. Ph III (2013-002129-43)	Ja	Nein	Primärer Endpunkt negativ
		17. Ph III (2018-002596-18)	Nein	Nein – noch laufend	Studienbeginn 2018
	Milbe	18. Ph II (2013-000617-20)	Ja	Nein	Neues Studienprogramm mit Ph II (2017-005079-21) begonnen
Lais® Tropfen Pollinex® Quattro	Bäume	19. Ph II (2017-005079-21)	Nein	Nein – noch laufend	Studienbeginn 2018
		20. Ph II (2017-003063-34)	Ja	Nein	
		21. Ph II (2017-000333-31)	Ja	Ja	Phase III wird geplant (Dosis noch unbekannt)
	Gräser	22. Ph II (2012-004336-28)	Ja	Ja	Ergebnisse nicht ausreichend / unklar; neues Studienprogramm mit Ph II (2015-000984-15) begonnen
		23. Ph II (2015-000984-15)	Ja	Ja	Dosisanpassung mit Faktor 5,35 für Ph III (insg. 6 Spritzen)
		24. Ph III (2016-002781-31)	Ja	Nein	„Negativstudie“: primärer Endpunkt negativ (Pressemitteilung vom 18.03.2019) – Annullierung der Ergebnisse aufgrund „technischer“ Probleme (Pressemitteilung vom 09.07.2020 [26]) – neues Studienprogramm wird erwartet
Purethal®	Milbe	25. Ph II (2008-006261-81 / NCT00973453)	Ja	Ja	Ergebnisse nicht ausreichend; neues Studienprogramm mit Ph II (2011-000393-61) begonnen
		26. Ph II (2011-000393-61 / NCT01438463)	Ja	Ja	Dosisanpassung mit Faktor 2,5 für Ph III
		27. Ph III (2016-000051-27)	Ja	Nein	
Sublivac®	Gräser	28. Ph II (2010-021235-13 / NCT01682070)	Ja	Ja	Studienergebnisse überfällig
		29. Ph II (NCT02556801)	Nein	Nein	Ergebnisse unklar
	Bäume	30. Ph II (2011-004550-25 / NCT01639768)	Ja	Ja	Nicht in clinicaltrials.eu hinterlegt
		31. Ph III (2013-005550-30 / NCT02231307)	Ja	Ja	Studienprogramm erfolgreich abgeschlossen – Zulassung mit 4-facher Dosis (40.000 statt 10.000 AUN/ml), Zulassung nur für Erwachsene
	Milbe	32. Ph II (2014-002047-18 / NCT02345278)	Ja	Ja	
Roxall SCIT	Milbe	33. Ph III (NCT01013116)	Nein	Nein – nicht in Register hinterlegt	Keine Wirksamkeits-, sondern lediglich Sicherheitsdaten zu unterschiedlichen Dosierungen
	Keine genaue Angabe	34. Ph III (NCT01012752)	Nein	Nein – nicht in Register hinterlegt	Ungewisser Status der Studie; Geschätzter Studienabschluss war im April 2017; Keine genaue Angabe zum Präparat
Roxall SLIT	Milbe	35. Ph III (NCT01014325)	Nein	Nein – nicht in Register hinterlegt	Ungewisser Status der Studie; Geschätzter Studienabschluss war im Oktober 2017; Keine genaue Angabe zum Präparat
	Keine genaue Angabe	36. Ph III (NCT01012882)	Nein	Nein – nicht in Register hinterlegt	Ungewisser Status der Studie; Geschätzter Studienabschluss war im September 2017; Keine genaue Angabe zum Präparat

* Eine während des Publikationsprozesses gestartete Ph II Studie für Clustoid® Bäume (Ph II (2011-002296-42)) wurde ebenfalls berücksichtigt.

Tabelle 2

Präparate ohne erkennbaren Studienbeginn im Rahmen der TAV nach clinicaltrials-register.eu und ClinicalTrials.gov.

Präparate ohne erkennbaren Studienbeginn im Rahmen der TAV; Stand: 10/2020*		
Allergen	Applikationsform	Präparate
Gräser	SCIT	Depigoid® XT (früher: Depiquick®)
	SLIT	Roxid® Oralvac® compact Sulgen® Spray Lais® Tropfen
Bäume	SCIT	Depigoid® XT (früher: Depiquick®)
	SLIT	Roxid® Oralvac® Compact Sulgen® Spray
Milbe	SCIT	Roxid® Tyro Milbe®
	SLIT	Oralvac® compact Sulgen® Spray
Mischungen	SCIT	Clustoid® Gräser-Bäume-Mischung Depigoid® Gräser-Bäume-Mischung Pollinex® Quattro Gräser-Bäume-Mischung Pollinex® Quattro Gräser-Beifuß-Mischung

* Eine während des Publikationsprozesses gestartete Ph II Studie für Clustoid® Bäume (Ph II (2011-002296-42)) wurde ebenfalls berücksichtigt. Außerdem wurden die Präparate SLIToneULTRA® (Gräser, Bäume, Milbe) aufgrund der Marktrücknahme zum 01.07.2020 nicht weiter berücksichtigt.

Diskussion / Fazit

Evidenzbasierte Medizin ist die Basis für die Zukunft der Indikation SIT

Die DGA-KI-Tabelle zu genehmigten/evtl. abgeschlossenen Studien für TAV-Präparate [15] konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit als fundierte Übersicht zu den Studienaktivitäten der im TAV-Prozess befindlichen Produkte bestätigt werden. Eine Vereinfachung der Tabelle durch die Herausnahme von Modall® ist möglich. Das Produkt Depigoid® XT (früher: Depiquick®) sollte in der TAV-Nachzulassungs-Tabelle noch ergänzt werden.

Bei den zu Recht hohen und qualitativen Anforderungen an die Produkte im TAV-Prozess kann man nicht davon ausgehen, dass pharmazeutische Unternehmer positive Studienergebnisse bisher unter Verschluss halten. Es muss davon ausgegangen werden, dass die abgeschlossenen Studien, für welche keine Ergebnisse im europäischen Studienregister hinterlegt sind, zur Kategorie der Negativstudien gehören (vgl. Tabelle 1).

17 Präparate, für welche kein Studienbeginn detektiert wurde, stehen bestenfalls in Phase I – zehn Jahre nach Beginn der TAV ist das nicht zufriedenstellend (vgl. Tabelle 2). Die Zukunft wird zeigen, ob die pharmazeutischen Unternehmen ihren Pflichten im Rahmen der TAV nachkommen und für diese Präparate klinische Studien (Phase II und Phase III) beginnen, oder durch die variablen Übergangsfristen „Verzögerungsstrategien“ angewendet werden. Zum Wohl der Patienten und der Allergologie insgesamt müssen ärztliche Verordnungen bereits heute durch klinische Evidenz abgesichert sein. Die Anwendung eines Präparates am Patienten kann erst dann empfohlen werden, wenn dessen Wirksamkeit in entsprechenden Studien nachgewiesen ist. Somit muss sich der verordnende Arzt dem Problem stellen, die Studienlage kennen und bewerten zu müssen [21,33]. Es stellt sich die Frage, wie mit Präparaten umgegangen werden soll, für die bisher nicht zumindest eine Phase II-Studie gestartet wurde oder die in bisherigen Phase III-Studien ihren primären Endpunkt verfehlt haben. Ob die Verlängerung der TAV-Fristen hierfür der geeignete Weg ist, sollte kritisch diskutiert werden.

Die TAV leistet einen wertvollen Beitrag dazu, der SIT den erforderlichen Stellenwert einer evidenz-basierten Therapie in der Behandlung bei inhalativen Allergien zu geben. Für die drei

Hauptallergene (Bäume: Birke – Erle – Hasel, Süßgräser außer Mais, Hausstaub-Milben) sind bereits heute zugelassene und evidenzbasierte Alternativen für die jeweiligen Applikationsarten subkutan (SCIT) und sublingual (SLIT) von verschiedenen Herstellern auf dem Markt [3,34]. Diese sollten ohne Ausnahme im Sinne einer first-line-Therapie verordnet werden. Ähnliches empfiehlt auch die im September 2020 beschlossene Arzneimittel-Rahmenvorgabe des Spitzenverbandes der gesetzlichen Krankenversicherungen sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Hier werden regionale Verordnungsempfehlungen zum Einsatz zugelassener Therapieallergene bei Neueinstellungen angeregt, sofern zugelassene Therapieallergene in gleicher Darreichungsform zur Verfügung stehen [35]. Die regionale Umsetzung dieser Arzneimittel-Rahmenvorgabe steht noch aus. Unabhängig davon liegt es heute (noch) in der Hand der Ärzte, keinem Patienten eine evidenzbasierte, wirksame und zugelassene SIT vorzuenthalten; hierzu ist es nicht notwendig, das Ende des TAV-Prozesses oder regionale Arzneimittelvorgaben abzuwarten.

Interessenkonflikt

Andreas Horn gibt an Honorar für Referenten-, Beratertätigkeit oder Teilnahme an Studien seitens ALK-Abello, Allergopharma, ATL-Bencard, ASIT biotech, Leti, Lofarma, Novartis und Stallergenes-Greer erhalten zu haben.

Claus Bachert gibt an Honorar für Referenten-, Beratertätigkeit oder Teilnahme an Studien von ALK-Abello, Stallergenes und Mylan erhalten zu haben.

Detlef Brehmer gibt an Honorar für Referenten-, Beratertätigkeit oder Teilnahme an Studien von ALK-Abello, Allergopharma, ASIT biotech, Bencard, Hal Allergy, Leti und Stallergenes Greer erhalten zu haben.

Appendix A. Zusätzliche Daten

Zusätzliche Daten verbunden mit diesem Artikel finden sich in der Online-Version unter: [doi:10.1016/j.zefq.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.zefq.2020.11.010).

Literatur

- [1] Vieths S. Paul-Ehrlich-Institut. Vortrag im Rahmen des 15. Internationalen Paul-Ehrlich-Seminar (06. – 09.09.2017), Bad Homburg.
- [2] Englert L, May S, Kaul S, Vieths S. Die Therapieallergene-Verordnung – Hintergrund und Auswirkungen. Bundesgesundheitsbl 2012;55:351–7.
- [3] Bonertz A, Kaul S, Ruoff C, Vieths S. Die Umsetzung der Therapieallergene-Verordnung bei der spezifischen Immuntherapie: eine Bestandsaufnahme. Allergologie 2014;37:S1–8.
- [4] Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh). Recommendations on common regulatory approaches for allergen products 2020. CMDh/399/2019, Rev.0.
- [5] Deutscher Bundestag. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Andrew Ullmann, Michael Theurer, Grigorios Aggelidis, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der FDP 2019. Drucksache 19/9709.
- [6] Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Therapieallergene-Verordnung trägt Früchte. Pressemitteilung 2018. Nr. 13.
- [7] Schwabe U., Zawinell A. Antiallergika. In: Arzneimittelverordnungs-Report 2017. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber (Hrsg.), S.254–261, Springer-Verlag, Berlin, 2017.
- [8] AeDA, DGA-KI. Fragen rund um die Therapieallergene-Verordnung. Allergo J Int 2019;28(1):S 66–7.
- [9] Bachert C, Horn A, Wagenmann M, Brehmer D, Wahn U, Leserbrief zum Beitrag L, Klimek E, Hamelmann und T. Werfel: Therapieallergene-Verordnung (TAV) und allergenspezifische Immuntherapie: Was darf man überhaupt noch verordnen? Allergologie 2018;41(1):S 231–3.
- [10] Schwabe U, Zawinell A. Antiallergika. In: Arzneimittelverordnungs-Report 2020. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber (Hrsg.), S.279–295, Springer-Verlag, Berlin, 2020.
- [11] BKK Dachverband. Stellungnahme des BKK Dachverbandes e.V. vom 04. April 2019 zum Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) BT-Drs. 19/8753.
- [12] Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J Int 2014;23:282–319.

- [13] Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:S317–24.
- [14] DGAKI. SIT-Leitlinien-Tabellen. www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/, zuletzt abgerufen am: 29.04.2019.
- [15] DGAKI. Genehmigte/evtl. abgeschlossene Studien für TAV-Präparate, („Nachzulassung“), nach www.clinicaltrialsregister.eu, Stand: 19.01.2019. www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/clinicaltrials-register-eu-nachzulassungen/, zuletzt abgerufen am: 29.04.2019.
- [16] Klimek L, Werfel T, Vogelberg C, Mülleneisen N, Umpfenbach U, Wichmann J, Ostendorf R, Joest M, Sohrab S, Schönherr C, Schädlich R. Versuchte Verordnungssteuerung durch Fehlinterpretation. *Allergo J Int* 2018;27(7):S78–80.
- [17] Horn A, Bachert C. Zur Diskussion gestellt: Wirksamkeit spezifischer Immuntherapeutika – die S2k-Leitlinie im Fokus. *Allergologie* 2016;39(8):S375–80.
- [18] Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein. Graue Theorie oder Mehrwert. für den Praxisalltag? Neue Leitlinie für die spezifische Immuntherapie (SIT) auf dem Prüfstand. *Nordlicht Aktuell* 2015;18(4):S 24–5.
- [19] Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg. SCIT und SLIT: Neue S2k-Leitlinie nimmt Präparate in den Fokus. *Verordnungsforum* 2015;34:8–15.
- [20] Klimek L, Werfel T. Therapieallergene-Verordnung – Stand der Umsetzung; Die Fachgesellschaften fragen, das Paul-Ehrlich-Institut antwortet. *Allergo J Int* 2016;25(3):S.60–3.
- [21] Klimek L, Vogelberg C, Hamelmann E. Allergenspezifische Immuntherapie: interessante Bewertungen und korrekturbedürftige Fehleinschätzungen. *Allergo Journal* 2015;24(8):S68–71.
- [22] European Medicines Agency (EMA). EU Clinical Trials Register. www.clinicaltrialsregister.eu/, zuletzt abgerufen am: 29.04.2019.
- [23] U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. www.clinicaltrials.gov/, zuletzt abgerufen am: 29.04.2019.
- [24] Baumeister R, Leary M. Writing narrative literature reviews. *Review of General Psychology* 1997;3(1):S311–20.
- [25] Schöffski O, Schulenburg J. Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin: Springer; 2012. p. S 464.
- [26] Allergy Therapeutics plc. Allergy Therapeutics announces invalidation of the Birch MATA MPL Phase III primary endpoint results. <https://ir.q4europe.com/solutions/allergytherapeutics2018tf/3856/newsArticle.aspx?storyid=14749242>, zuletzt abgerufen am: 15.10.2020.
- [27] EU Clinical Trials Register. Clinical trial results: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of intraseasonal specific short-term immunotherapy with depigmented glutaraldehyde polymerized birch pollen allergenic extract (Depiquick® Birch) in patients with allergic rhinitis and/or rhinoconjunctivitis with or without intermittent asthma. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004185-14/results>, zuletzt abgerufen am: 29.04.2019.
- [28] European Commission, EMA, HMA. Letter to Stakeholders Regarding the Requirements to provide results for authorized clinical trials in EudraCT. Joint Poster 2019. Ref. Ares 3933941-20/06/2019 2019.
- [29] Jutel M, Ziegelmayer P, Willers C. Ergebnisse einer Phase-III-Studie zur Untersuchung der subkutanen Immuntherapie mit einem Hausstaubmilben-Allergoid bei Patienten mit HDM-induziertem Asthma und allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis Poster Presentation. 15. Deutscher Allergiekongress 2020. Wiesbaden.
- [30] Klimek L, Uhlig J, Mösges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster-protocol. *Allergy* 2014;69(12):S1629–38.
- [31] Pfaar O, Sanchez L, Sager A. Dose optimizing study of a depigmented polymerized allergen extract of grass pollen by means of environmental exposure chamber Poster Presentation. AAAAI Annual Meeting 2019, San Francisco.
- [32] Sager A, Worm M. Dose Optimizing Study of A Depigmented Polymerized Allergen Extract of Birch Pollen by Means of Conjunctival Provocation Test Poster Presentation. XXII World Allergy Congress 2011. Cancun.
- [33] Klimek L, Brehler R, Hamelmann E, Kopp M, Ring J, Treudler R, Jakob T, Worm M, and Pfaar O. Entwicklung der subkutanen Allergen-Immuntherapie (Teil 1): von den Anfängen zu immunologisch orientierten Therapiekonzepten. *Allergo Journal*. 219; 28(3), S.26–48.
- [34] Bachert C, Horn A, Wagenmann M, Brehmer D, Wahn U. Die Therapieallergene-Verordnung (TAV): Status und Entwicklungen bei der spezifischen Immuntherapie Poster Presentation 13. Dresden: Deutscher Allergiekongress; 2018.
- [35] GKV-Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2021;2020:S 5.

Anlage 1 - Übersicht zu laufenden Zulassungsanträgen nach TAV:

Eigene Darstellung in Anlehnung an: Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Andrew Ullmann, Michael Theurer, Grigorios Aggelidis, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der FDP. Mittlerweile ist eine vergleichbare Liste auch auf dem Internetauftritt (Arzneimittel – Allergene – Verkehrsfähige Therapie-Allergene nach TAV) des Paul-Ehrlich-Instituts zu finden.

Die Produktlinie SLIToneULTRA® wurde entsprechend der Marktrücknahme zum 01.07.2020 in der Liste vermerkt.

– Drucksache 19/9243 –

Eingang	Antragsteller	Arzneimittel(-Reihe/n) laut Antragsformular	Präparat und homologe Gruppe
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Birke	Depigoid Bäume
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Bäume-Mix	
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Lieschgras	Depigoid Gräser
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Gräser-Mix	
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Gräser-Mix/Roggen 50/50	
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Gräser-Mix/Roggen 75/25	
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Lieschgras/Roggen 50/50	
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Gräser-Mix/Birke 50/50	Depigoid Gräser-Bäume-Mischung
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depigoid Gräser-Mix/Bäume-Mix 50/50	
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depiquick Birke seit 11/2017 Depigoid XT Birke	Depigoid XT Bäume (Depiquick)
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depiquick Bäume-Mix seit 11/2017 Depigoid XT Bäume Mix	
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depiquick Lieschgras seit 11/2017 Depigoid XT Lieschgras	Depigoid XT Gräser (Depiquick)
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depiquick Gräser-Mix seit 11/2017 Depigoid XT Gräser-Mix	
25.11.2010	Leti Pharma GmbH	Depiquick Gräser-Mix / Roggen 50/50 seit 11/2017 Depigoid XT Gräser- Mix/Roggen 50/50	
26.11.2010	ALK-Abelló A/S / ThermoCare GmbH	SLITone ULTRA 108 Birke (vorher: Allerbio Sublingual Forte 615 Birke)	SLIToneULTRA Bäume
26.11.2010	ALK-Abelló A/S / ThermoCare GmbH	SLITone ULTRA 1242 Frühblühermischung (vorher: Allerbio-Sublingual Forte 687 Birke-Hasel-Erle)	
26.11.2010	ALK-Abelló A/S / ThermoCare GmbH	SLITone ULTRA 1010 Gräsermischung und Roggen (vorher: Allerbio Sublingual Forte 799 5-Gräsermischung – Roggen)	SLIToneULTRA Gräser

Eingang	Antragsteller	Arzneimittel(-Reihe/n) laut Antragsformular	Präparat und homologe Gruppe
26.11.2010	ALK-Abelló A/S / ThermoCare GmbH	SLITone ULTRA 510 Milbenmischung (vorher: Allerbio Sublingual Forte 357 Dermatophagoides pteronyssinus/Dermatophagoides farinae)	SLIToneULTRA Milbe
26.11.2010	Allergopharma GmbH & Co. KG	Acaroid 708 Dermatophagoides farinae 100 %	Acaroid Milbe
26.11.2010	Allergopharma GmbH & Co. KG	Acaroid 725 Dermatophagoides pteronyssinus 100 %	
26.11.2010	Allergopharma GmbH & Co. KG	Acaroid 708 Dermatophagoides farinae 50 % 725 Dermatophagoides pteronyssinus 50 %	
26.11.2010	HAL Allergie GmbH	PURETHAL Milbenmischung	PURETHAL Milbe
Abgeschlossen	HAL Allergie GmbH	SUBLIVAC FIX Frühblühermischung	SUBLIVAC FIX Bäume
Abgeschlossen	HAL Allergie GmbH	SUBLIVAC FIX Birke	
26.11.2010	HAL Allergie GmbH	SUBLIVAC FIX Milbenmischung	SUBLIVAC FIX Milbe
26.11.2010	HAL Allergie GmbH	SUBLIVAC FIX Wiesenlieschgras	SUBLIVAC FIX Gräser
26.11.2010	HAL Allergie GmbH	SUBLIVAC FIX Mischung von Gräserpollen	
26.11.2010	HAL Allergie GmbH	SUBLIVAC FIX Mischung von Gräserpollen/Roggen	
29.11.2010	Lofarma S.p.A.	Lais Frühblüher 300 UA/1000 UA Sublingualtabletten; Einleitungsbehandlung; Lais Frühblüher 1000 UA Sublingualtabletten; Fortsetzungsbehandlung	Lais Tabletten Bäume
29.11.2010	Lofarma S.p.A.	Lais Gräser 300 UA/1000 UA Sublingualtabletten Einleitungsbehandlung; Lais Gräser 1000 UA Sublingualtabletten; Fortsetzungsbehandlung	Lais Tabletten Gräser
29.11.2010	Lofarma S.p.A.	Lais Milben 300 UA/1000 UA Sublingualtabletten Einleitungsbehandlung; Lais Milben 1000 UA Sublingualtabletten Fortsetzungsbehandlung	Lais Tabletten Milbe
29.11.2010	Lofarma S.p.A.	Lais Frühblüher 3.000 UA/ml Tropfen zur Anwendung in der Mundhöhle	Lais Tropfen Bäume
29.11.2010	Lofarma S.p.A.	Lais Gräser 3.000 UA/ml Tropfen zur Anwendung in der Mundhöhle	Lais Tropfen Gräser
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	ROXOID Birke	ROXOID Bäume
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	ROXOID Birke/Erle/Hasel	

Eingang	Antragsteller	Arzneimittel(-Reihe/n) laut Antragsformular	Präparat und homologe Gruppe
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	ROXOID Wiesenlieschgras	ROXOID Gräser
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	ROXOID Gräser	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	ROXOID Gräser/Roggen	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	ROXOID Dermatophagoides farinae	ROXOID Milbe
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	ROXOID Dermatophagoides pteronyssinus	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	ROXOID Dermatophagoides pteronyssinus/Dermatophagoides farinae	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID Birke	CLUSTOID Bäume
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID Birke/Erle/Hasel	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID Wiesenlieschgras	CLUSTOID Gräser
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID Gräser	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID Gräser/Roggen	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID Gräser/Birke	CLUSTOID Gräser-Bäume-Mischung
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID D. pteronyssinus	CLUSTOID Milbe
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID D. farinae	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	CLUSTOID D. pteronyssinus/D. farinae	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	SULGEN SPRAY Birke	SULGEN SPRAY Bäume
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	SULGEN SPRAY Birke/Erle/Hasel	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	SULGEN SPRAY Wiesenlieschgras	SULGEN Spray Gräser
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	SULGEN SPRAY Gräser	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	SULGEN SPRAY Gräser/Roggen	
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	SULGEN SPRAY D. pteronyssinus	SULGEN SPRAY Milbe
30.11.2010	Roxall Medizin GmbH	SULGEN SPRAY D. pteronyssinus/D. farinae	

Eingang	Antragsteller	Arzneimittel(-Reihe/n) laut Antragsformular	Präparat und homologe Gruppe
30.11.2010	Allergy Therapeutics	TyroMILBE	TyroMilbe
30.11.2010	Allergy Therapeutics	POLLINEX Quattro Plus 1,0 ml Gräser/Roggen 100%	Pollinex Quattro Gräser
30.11.2010	Allergy Therapeutics	POLLINEX Quattro Plus 1,0ml Gräser/Roggen 50% + Beifuß 50%	Pollinex Quattro Gräser-Beifuß-Mischung
30.11.2010	Allergy Therapeutics	POLLINEX Quattro Plus 1,0 ml Gräser/Roggen 50% + Birke/Erle/Hasel 50%	Pollinex Quattro Gräser-Bäume-Mischung
30.11.2010	Allergy Therapeutics	POLLINEX Quattro Plus 1,0 ml Gräser/Roggen 50% + Birke 50%	
30.11.2010	Allergy Therapeutics	POLLINEX Quattro Plus 1,0 ml Birke 100%	Pollinex Quattro Bäume
30.11.2010	Allergy Therapeutics	POLLINEX Quattro Plus 1,0 ml Birke/Erle/Hasel 100%	
30.11.2010	Bencard Allergie GmbH	ORALVAC Compact Birke+Erle+Hasel / ORALVAC Bäume	ORALVAC Bäume
30.11.2010	Bencard Allergie GmbH	ORALVAC Compact 12 Gräser + Roggen / ORALVAC Gräser/Roggen	ORALVAC Gräser
30.11.2010	Allergy Therapeutics	ORALVAC Compact Dermatophagoides pteronyssinus + Dermatophagoides farinae / ORALVAC Milben	ORALVAC Milbe