

Inhaltsverzeichnis

1	Definitionen, Begriffe, Abkürzungen	2
1.1	Definitionen	2
1.1.1	Allergenpräparat	2
1.1.2	Epikutan- oder Patchtest	2
1.1.3	Intrakutan- oder Pricktest.....	3
1.1.4	Provokationstest	3
1.1.5	Spezifische Immuntherapie (SIT).....	3
1.1.6	Spezifität, Sensitivität.....	3
1.2	Begriffe	3
1.2.1	Allergische Erkrankung.....	3
1.2.2	Allergen	4
1.3	Abkürzungen	5
2	Einleitung und Zielsetzung	5
3	Geltungsbereich	6
4	Rechtsgrundlagen	6
5	Vereinfachte Zulassung von Allergenpräparaten.....	6
5.1	Grundsatz.....	6
5.2	Zulassung von Allergenpräparaten gemäss Art. 13 HMG	6
5.3	Vereinfachte Zulassung gestützt auf veröffentlichte Fachliteratur	6
5.4	Vereinfachte Zulassung gestützt auf die Dokumentation eines Referenzarzneimittels.....	7
5.5	Arzneimittelinformation	8
5.5.1	Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose.....	8
5.5.2	Allergenpräparate für die SIT	8
6	Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen	9
6.1	Administrative Unterlagen (Modul 1).....	9
6.2	Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation (Modul 3).....	9
6.2.1	Allgemeines	9
6.2.2	Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose.....	9
6.2.3	Allergenpräparate für die SIT	10
6.3	Nicht klinische und toxikologische Dokumentation (Modul 4).....	10
6.4	Klinische Dokumentation (Modul 5)	10
6.4.1	Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose.....	10
6.4.2	Allergenpräparate für die SIT	11

Änderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autor/in
1.1	01.03.2021	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
1.0	01.01.2019	Umsetzung HMV4	stb

1 Definitionen, Begriffe, Abkürzungen

1.1 Definitionen

1.1.1 Allergenpräparat

Allergenpräparate sind verwendungsfertige Arzneimittel, die unveränderte oder modifizierte Allergene enthalten und zur In-vivo-Diagnose (Testallergenpräparate) oder für die Behandlung von Allergien (Therapieallergenpräparate) eingesetzt werden.

Mit Hauttests oder Provokationstests wird geprüft, auf welche Allergene der Körper überreagiert. Eine erkannte IgE-vermittelte Allergie kann mit einer SIT behandelt werden.

Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose leiten sich von einem breiten Spektrum allergener Ausgangsmaterialien ab. Für Intrakutan-, Prick- und Provokationstests werden üblicherweise unveränderte Allergenextrakte aus biologischen Ausgangsstoffen in Lösung eingesetzt. Diese Tests sollen Allergien des Typ I (IgE-vermittelt, Soforttyp) nachweisen. Bei Epikutan- und Patchtests werden vorwiegend chemische Substanzen in einer halbfesten Matrix (z.B. Vaseline) auf die Haut aufgetragen, was zum Nachweis von Typ IV-Allergien (zellvermittelt, verzögerter Typ) führen soll.

Die Allergenpräparate für die SIT bilden die wesentlich kleinere Gruppe von Allergenpräparaten, da nur ein eingeschränkter Teil der diagnostizierten Typ I-Allergien mit einer SIT behandelt werden kann. Allergenpräparate für die SIT können unveränderte Allergenextrakte aus biologischen

Ausgangsstoffen oder Allergenextrakte, die entweder chemisch und/oder durch Adsorption an verschiedene Träger (wie z.B. Aluminiumhydroxid, Calciumphosphat oder Tyrosin) modifiziert wurden, enthalten. Die biologischen Ausgangsstoffe für die Herstellung der Allergenextrakte sind z.B. Pollen, Milben, Bienen- und Wespengift oder Tierhaare.

Enthalten Allergenpräparate Allergene von unterschiedlichen biologischen Ausgangsstoffen, sollen diese durch die Mischung von Einzelextrakten hergestellt werden. Vor der Extraktion sollen Ausgangsmaterialien unterschiedlicher Spezies nicht gemischt werden. Die jeweiligen Einzelextrakte (innerhalb einer Mischung) gelten als Aktivsubstanzen. Vor der Mischung werden an den Einzelextrakten Wirksamkeitstests (*potency testing*) und nach dem Mischen an der homogenen Mischung Aktivitätstests (*total allergenic activity*) durchgeführt. Unabhängig von Homologie und Kreuzreaktivität sollte die Anzahl Einzelextrakte in einer Mischung von Allergenextrakten auf ein Minimum beschränkt und die Anzahl und das Verhältnis zueinander begründet werden. Weiter sollte darauf geachtet werden, dass keine Allergene mit proteolytischen Eigenschaften und keine saisonalen mit ganzjährigen Allergenen gemischt werden. Auch sollten keine Insektengifte von verschiedenen Gattungen vermengt werden.

Wird ein bereits verwendungsfertiges Allergenpräparat vom behandelnden Arzt oder der Ärztin vor Verabreichung an die Patientin oder den Patienten z.B. noch mit Basispuffer verdünnt, so wird dies als Zubereitungs- und nicht als Herstellungsschritt angesehen. Aus der Arzneimittelinformation soll dann klar hervorgehen, wie die behandelnde Ärztin oder der Arzt die Zubereitung vollziehen soll. Auch muss die Anbruchstabilität mit Daten belegt sein.

1.1.2 Epikutan- oder Patchtest

Test zum Nachweis einer verzögerten allergischen Reaktion bei Kontaktsensibilisierung (Typ IV-Allergie, zellvermittelt). Die Allergene in Epikutan- oder Patchtests sind fast ausschliesslich niedermolekulare chemisch-synthetische Substanzen. Diese werden mit einem Trägermaterial auf die Haut aufgebracht. Symptome treten im Allgemeinen zwei bis drei Tage nach Allergenkontakt auf.

1.1.3 Intrakutan- oder Pricktest

Beim Intrakutantest wird eine definierte Menge des Allergenpräparates in die Haut gespritzt. Beim Pricktest wird das Allergenpräparat in Tropfenform auf die Haut aufgebracht (meist auf die Innenseite des Unterarms). Mit Hilfe einer feinen Lanzette oder Nadel wird die Haut anschliessend oberflächlich eingestochen, so dass die jeweiligen Substanzen in die Oberhaut eindringen. Die Gefahr einer starken allergischen Reaktion ist beim Intrakutantest grösser als beim Pricktest, dem am häufigsten angewendeten intrakutanen Allergietest. Beim Pricktest handelt es sich um ein internationales Standardverfahren zum Nachweis allergischer IgE-vermittelter Sofortreaktionen (Typ I-Allergie). Die Resultate werden bei beiden Tests nach ca. 20 Minuten abgelesen.

1.1.4 Provokationstest

Beim Provokationstest wird das Allergenpräparat direkt z.B. mit der Nasenschleimhaut, den Bronchien oder dem Magen-Darm Trakt in Kontakt gebracht. Auch hierbei geht es um den Nachweis von Allergien des Soforttyps (IgE-vermittelt, Typ I-Allergien).

1.1.5 Spezifische Immuntherapie (SIT)

Die SIT ist eine therapeutische Anwendung von Allergenpräparaten zur Reduktion allergischer Symptome durch wiederholt erfolgende Allergenapplikation (z.B. subkutan oder oral) in ansteigenden Konzentrationen. Durch die SIT soll das Immunsystem so beeinflusst werden, dass es nicht mehr überreagiert, wenn es mit dem entsprechenden Allergen in Kontakt kommt. Die SIT dient zur Therapie der Typ I-Allergien.

1.1.6 Spezifität, Sensitivität

Diese beiden Parameter charakterisieren die Fähigkeit der diagnostischen Methode, falsch-positive bzw. falsch-negative Resultate auszuschliessen.

Ein Test mit hoher Spezifität zeigt bei Personen ohne allergische Reaktion auf das fragliche Allergen mit grosser Zuverlässigkeit ein negatives Resultat.

Ein Test mit hoher Sensitivität zeigt bei Personen mit allergischer Reaktion auf das fragliche Allergen mit grosser Zuverlässigkeit ein positives Resultat.

1.2 Begriffe

1.2.1 Allergische Erkrankung

Bei einer allergischen Erkrankung reagiert das Immunsystem gegenüber körperfremden, eigentlich unschädlichen Substanzen, die als allergen erkannt werden, mit einer Überreaktion, die sich in typischen, durch entzündliche Prozesse ausgelösten Symptomen äussert.

Allergien vom Soforttyp (Typ I-Allergien¹) sind mit einer IgE-Bildung und einer IgE-vermittelten Mediatorfreisetzung (u.a. Histamin und Zytokine) verbunden. Die Symptome treten im Allgemeinen innerhalb von 30 Minuten auf. Als Krankheitsbilder sind u.a. zu nennen:

- Heuschnupfen (Rhinitis),
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis),
- Nesselsucht (Urtikaria),
- Magen-Darm-Beschwerden (Gastroenteritis),
- allergisches Asthma,
- Larynxödem,
- angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem) und
- Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock (gefährlichste, akut lebensbedrohende Form).

Die auslösenden Allergene der Typ I-Reaktion sind bis auf wenige Ausnahmen Eiweissstoffe (Proteine) und stammen meist aus der natürlichen Umwelt (z.B. Pollen von windbestäubten Pflanzen, Milben, Tierhaare, Schimmelpilze, Nahrungsmittel und Insektengifte).

¹ Die immunologischen Hypersensibilitätsreaktionen werden nach Coombs und Gell je nach Mechanismus in vier verschiedene Typen unterteilt (Gell & Coombs, 1963).

Bei Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergien) erfolgt die Sensibilisierung des Immunsystems über sensibilisierte Lymphozyten, die dann bei einem Allergenkontakt auch ohne Antikörperbeteiligung (keine IgE-Beteiligung) eine Entzündungsreaktion hervorrufen können. Die ersten Symptome treten im Allgemeinen zwei bis drei Tagen nach Allergenkontakt auf. Das allergische Kontaktekzem ist die häufigste Ausprägung einer Typ IV-Allergie, weiter spielen auch Arzneimittel-Exantheme eine Rolle. Allergene der Typ IV-Reaktion gehören nur in Ausnahmefällen zu den Proteinen. Es handelt sich häufig um anorganische oder organische, niedermolekulare Substanzen sowie Metalle.

1.2.2 Allergen

Auslöser von Allergien sind Allergene. Allergene sind jene Antigene, gegen die sich die Immunantwort richtet. Bei der Typ I-Allergie sind Allergene meist Proteine. Bei der Typ IV-Allergie sind Allergene meist niedermolekulare chemisch-synthetische Substanzen.

So trägt beispielsweise ein Birkenpollenkorn auf seiner Oberfläche diverse Proteine. Von diesen Proteinen ist ein Teil allergen, d.h. bei Kontakt dieser Proteine mit dem menschlichen Körper werden nach Aufnahme und Prozessierung in dendritischen Zellen und Präsentation über MHC II Oberflächenrezeptoren an naive CD4+ T-Zellen und naive B-Zellen schlussendlich Antikörper gebildet, die, wenn sie vom IgE-Typ sind, zu allergischen Reaktionen und Erkrankungen führen können. Wird ein natürliches Allergen chemisch modifiziert (z.B. durch Polymerisierung mit Formaldehyd oder Glutaraldehyd), spricht man von Allergoid. Allergene können auch kovalent an anderen Molekülen gebunden werden; die so vorliegenden Konjugate zeigen dann andere immunologische Eigenschaften.

Ein wässriger Birkenpollenextrakt enthält beispielsweise diverse Allergene, d.h. eine Mischung von Birkenallergenen liegt vor. Ein wässriger Haselpollenextrakt enthält wiederum diverse andere Allergene. Hier spricht man von einer Mischung von Haselallergenen. Werden diese beiden Extrakte gemischt, so spricht man von einer Mischung von Allergenextrakten.

Während Allergene taxonomisch gesehen über eine Vielzahl verschiedener Spezies verteilt sind, können sie auf molekularer Ebene einer sehr beschränkten Anzahl an strukturell verwandten Proteinen zugeordnet werden.

Wenn Allergene eine enge strukturelle Verwandtschaft aufweisen, fasst man sie zu homologen Gruppen zusammen². Folgende homologe Gruppen sind bisher wissenschaftlich anerkannt:

- a) Baumpollen der Ordnung Buchenartige (lat. *Fagales*), der Familie Birkengewächse (lat. *Betulaceae*)³;
- b) Baumpollen der Familie Ölbaumgewächse (lat. *Oleaceae*);
- c) Baumpollen der Familie Zypressengewächse (lat. *Cupressaceae*);
- d) Gräserpollen der Familie Süsgräser (lat. *Poaceae*) und Unterfamilie *Pooideae*;
- e) Kräuterpollen;
- f) Hausstaubmilben der Gattung *Dermatophagoides*.

In Annex I der EU *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* sind die bisher gebildeten homologen Gruppen detailliert aufgelistet (vgl. [EMEA/CHMP/BWP/304831/2007](http://www.emea.europa.eu/pdfs/bi/ich/BWP/304831/2007.pdf)).

Stammen die Ausgangsmaterialien mit vergleichbaren physikochemischen und biologischen Eigenschaften für zwei verschiedene Allergenpräparate aus einer einzigen homologen Gruppen, wie sie oben erwähnt sind (z.B. Pollen der Hängebirke und Pollen des Haselnussstrauchs) und sind auch die folgenden drei Voraussetzungen erfüllt:

- a) die Extrakte für die zwei Allergenpräparate werden von der gleichen Herstellerin produziert,
- b) die zwei verwendungsfertigen Allergenpräparate werden von der gleichen Herstellerin endfabriziert und
- c) die Extraktionsverfahren und die Herstellprozesse sind für die zwei Allergenpräparate gleich,

² A.R. Lorenz, D. Lüttkopf, S. May, S. Scheurer, S. Vieths. The Principle of Homologous Groups in Regulatory Affairs of Allergen Products – A Proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2008 Aug 12;148(1):1-17 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698143>)

³ Gemäss Annex 1 der EU *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* gehören momentan zu dieser homologen Gruppe drei Bäume und ein Strauch der Familie Birkengewächse (lat. *Betulaceae*) und 3 Bäume der Familie Buchengewächse (lat. *Fagaceae*). Beide Familien gehören zur Ordnung Buchenartige (lat. *Fagales*).

so können die zwei Allergenpräparate als Referenzarzneimittel und Anschlusspräparat qualifiziert werden. In diesem Fall kann eine Gesuchstellerin bzw. ZulassungsinhaberIn diese Verwandtschaft mit entsprechender Begründung beanspruchen und beantragen. Selbstverständlich können bei ausführlicher Dokumentation auch innerhalb einer homologen Gruppe und mit den oben formulierten Voraussetzungen zwei eigenständige Referenzarzneimittel der gleichen ZulassungsinhaberIn existieren.

1.3 Abkürzungen

AllergV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 11. Dezember 2009 über die vereinfachte Zulassung von Allergenpräparaten (Allergenverordnung, SR 812.216.2)
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, 812.212.22)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTD	<i>Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
DKG	Deutsche Kontaktallergie Gruppe
DMF	<i>Drug Master File</i>
GebV-Swissmedic	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 14. September 2018 über seine Gebühren (SR 812.214.5)
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, SR 812.21)
IgE	Antikörper der Klasse Immunglobulin E
IVDK	Informationsverbund Dermatologischer Kliniken
MHC II	Haupthistokompatibilitätskomplex der Klasse II
NAS	<i>New Active Substance</i> , neue Aktivsubstanz
NTA	<i>Notice to Applicants</i>
Ph. Eur.	<i>European Pharmacopoeia</i>
SIT	Spezifische Immuntherapie

2 Einleitung und Zielsetzung

Diese Anleitung konkretisiert die Anforderungen an die vereinfachte Zulassung von Allergenpräparaten. Es handelt sich um eine Wegleitung, die sich an die Verwaltungsorgane richtet und somit nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten festlegt. Diese Anleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen zur Zulassung von Allergenpräparaten einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Privaten soll durch die Publikation der Anleitung transparent gemacht werden, welche Anforderungen gemäss Praxis von Swissmedic zu erfüllen sind, damit entsprechende Gesuche möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können. Gemäss dem Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG, Art. 9 Abs. 1) gelten sowohl Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose als auch Allergenpräparate für die spezifische Immuntherapie (SIT) als zulassungspflichtige Arzneimittel. Von der Zulassungspflicht befreit sind einzig diejenigen Allergenpräparate, die gemäss der Ausnahmebestimmung von Art. 9 Abs. 2 HMG eingesetzt werden, z.B. als *Formula magistralis* (Bsp.: patientenspezifische Mischungen von Allergenen).

Die meisten der zugelassenen Präparate wurden in den 90er Jahren nach heute überholt geltenden Rechtsgrundlagen beurteilt. Diese Arzneimittel sowie die neu entwickelten Allergenpräparate sind qualitativ komplex, äusserst zahlreich und haben ein erhebliches Risikopotential (sie können beispielsweise anaphylaktische Schocks auslösen und so zu lebensbedrohlichen Situationen führen). Mit dem Inkrafttreten der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 11. Dezember 2009 über die vereinfachte Zulassung von Allergenpräparaten (Allergenverordnung, AllergV) am 1. März 2010 können Test- und Therapieallergene vereinfacht zugelassen werden. Die Vereinfachung des Zulassungsverfahrens besteht darin, dass sich die Dokumentation für die Zulassung eines

Allergenpräparates auf veröffentlichte Fachliteratur oder auf die Unterlagen eines anderen Allergenpräparates, eines sogenannten Referenzarzneimittel, stützen kann.
Von der vereinfachten Zulassung ausgeschlossen sind Allergenpräparate, die hergestellte Allergene oder gentechnisch veränderte Organismen enthalten. In diesen Fällen ist ein ordentliches Zulassungsverfahren notwendig.

3 Geltungsbereich

Diese Anleitung gilt für die Zulassung von Allergenpräparaten (vgl. Ziffer 1.1.1), die weder biotechnologisch hergestellte Allergene noch genetisch veränderte Organismen enthalten.

4 Rechtsgrundlagen

Das vereinfachte Verfahren für die Zulassung von Allergenpräparaten richtet sich nach: Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG):

- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 13 Im Ausland zugelassene Arzneimittel und Verfahren
- Art. 14 Vereinfachte Zulassungsverfahren

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV):

- Art. 3 Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen,
- Art. 4 Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen,
- Art. 5 Dokumentation über die klinischen Prüfungen,
- Art. 13 Arzneimittel-Fachinformation;

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 11. Dezember 2009 über die vereinfachte Zulassung von Allergenpräparaten (Allergenverordnung, AllergV)

5 Vereinfachte Zulassung von Allergenpräparaten

5.1 Grundsatz

Bei der Vereinfachung zur Zulassung von Allergenpräparaten handelt es sich um zwei voneinander unabhängige Erleichterungen:

- Bezugnahme auf veröffentlichte Fachliteratur;
- Bezugnahme auf die Dokumentation eines anderen Allergenpräparates (Referenzarzneimittel).

In jedem Fall muss die Gesuchstellerin die Übertragbarkeit der Daten aus der veröffentlichten Fachliteratur oder von einem Referenzarzneimittel begründen. Die Begründung muss für Swissmedic nachvollziehbar sein.

Bisherige Zulassungen mehrerer Allergenpräparate unter einer Zulassungsnummer werden aufgehoben; jedes verwendungsfertige Allergenpräparat benötigt eine eigene Zulassung.

5.2 Zulassung von Allergenpräparaten gemäss Art. 13 HMG

Liegt in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle und vergleichbarem Zulassungsverfahren bereits eine Zulassung für verwendungsfertige Allergenpräparate vor, so können die Ergebnisse für die Zulassung in der Schweiz mitberücksichtigt werden. Swissmedic müssen sowohl die gleiche wissenschaftliche Dokumentation, wie auch alle entsprechenden Begutachtungsberichte und Beschlüsse der ausländischen Behörde(n) vorliegen. Die Zulassung gemäss Art. 13 HMG kann unter Einhaltung der massgeblichen Bestimmungen bei Allergenpräparaten sowohl für Referenzarzneimittel, wie auch für Anschlusspräparate erfolgen.

5.3 Vereinfachte Zulassung gestützt auf veröffentlichte Fachliteratur

Die Gesuchstellerin muss mit einer detaillierten Bibliografie nachweisen, dass die Bestandteile des Allergenpräparates:

- für die beantragte Indikation und Anwendungsart allgemein medizinisch verwendet werden und
- in ihrer Wirksamkeit anerkannt sind und einen annehmbaren Grad an Sicherheit aufweisen.

Es kann nur auf veröffentlichte wissenschaftliche Literatur Bezug genommen werden. Dies bedeutet, dass die Studien bzw. Daten frei zugänglich sein und aus wissenschaftlich anerkannten Quellen stammen müssen. Die Gesuchstellerin hat zur Auswahl der vorgelegten Publikationen Stellung zu nehmen und die Übertragbarkeit der Literaturdaten auf das zur Zulassung angemeldete Arzneimittel zu begründen. Die Stellungnahme soll die Aktualität und Aussagekraft der vorgelegten Dokumentation berücksichtigen und bewerten. Alle relevanten Unterlagen und Ergebnisse, sowohl günstige als auch ungünstige, sind vorzulegen.

5.4 Vereinfachte Zulassung gestützt auf die Dokumentation eines Referenzarzneimittels

Die Begriffe Referenzarzneimittel und Anschlusspräparat werden eingeführt, um die Abhängigkeit von zwei in enger Beziehung zueinander stehenden Allergenpräparaten zu bezeichnen. Die Allergene im Anschlusspräparat zeigen eine ausreichend enge strukturelle Verwandtschaft mit den Allergenen im Referenzarzneimittel; die jeweiligen Ausgangsmaterialien weisen vergleichbare physikochemische und biologische Eigenschaften auf (vgl. auch homologen Gruppen unter Ziff 1.2.2).

Die Zulassung für ein Anschlusspräparat wird nur der Inhaberin der Zulassung des Referenzarzneimittels erteilt. Damit wird sichergestellt, dass, wer die sanitätspolizeiliche Verantwortung für das Anschlusspräparat trägt, auch über das gesamte fachliche Wissen zum Referenzarzneimittel verfügt. Die Gesuchstellerin kann für das Referenzarzneimittel und die Anschlusspräparate die Zulassung gleichzeitig beantragen. Ein Anschlusspräparat kann von Swissmedic jedoch erst dann zugelassen werden, wenn für das Referenzarzneimittel das Zulassungsverfahren mit einer in Rechtskraft erwachsenen Gutheissung abgeschlossen ist. D.h. konkret, dass die Zulassungen für das Referenzarzneimittel und das Anschlusspräparat nicht mit dem gleichen Brief verfügt werden können. Erleichterungen für Anschlusspräparate bedingen die rechtskräftige Zulassung eines Referenzarzneimittels.

Sollen Allergene als Referenzarzneimittel und Anschlusspräparate zugelassen werden, bestimmt die Gesuchstellerin innerhalb der Gruppe von Allergenen mit enger struktureller Verwandtschaft (vgl. auch homologe Gruppen in Annex I der *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues*⁴) ein repräsentatives Allergenpräparat als Referenzarzneimittel und die übrigen Allergenpräparate als Anschlusspräparate.

Zusätzlich müssen die folgenden Voraussetzungen erfüllt sein:

- a) Die Allergenextrakte für Referenzarzneimittel und Anschlusspräparat werden von der gleichen Herstellerin produziert.
- b) Das Referenzarzneimittel und das Anschlusspräparat werden von der gleichen Herstellerin produziert.
- c) Extraktionsverfahren und Herstellungsprozesse sind für Referenzarzneimittel und Anschlusspräparate gleich.

Zwecks Veranschaulichung soll nachfolgend ein Beispiel gemacht werden:

Referenzarzneimittel:	Birke
zugehörige Anschlusspräparate:	1) Erle 2) Hasel 3) Frühblühermischung (Birke, Erle, Hasel) ⁵

Da über das Referenzarzneimittel umfassende Kenntnisse bezüglich klinischer Wirksamkeit gefordert werden, wird bei der Klassierung eines Allergenpräparates als Referenzarzneimittel in der Regel auch die klinische Bedeutung der betreffenden Allergie berücksichtigt. Für die Dokumentation der Anschlusspräparate kann sich die Gesuchstellerin beim Nachweis der Stabilität und bei klinischen Prüfungen auf relevante Daten des Referenzarzneimittels abstützen. Ein Anschlusspräparat stützt

⁴ EMEA/CHMP/BWP/304831/2007

⁵ Birke, Erle und Hasel gehören alle in die Familie der Birkengewächse (lat. *Betulaceae*) und somit in die homologe Gruppe der Baumpollen der Ordnung Buchenartige, der Familie Birkengewächse (Art. 6 Abs. 3 Bst. a AllergV).

sich immer auf ein einziges Referenzarzneimittel. Verschiedene Anschlusspräparate können sich jedoch auf das gleiche Referenzarzneimittel beziehen.

Durch den Bezug auf Daten zum Referenzarzneimittel ergibt sich eine Abhängigkeit zwischen den verwandten Allergenpräparaten einer Gruppe. Falls eine Löschung oder der Verzicht auf das Referenzarzneimittel aus Sicherheitsgründen erfolgt, wird Swissmedic als

Marktüberwachungsmassnahme voraussichtlich eine Überprüfung aus Sicherheitsgründen für alle Anschlusspräparate dieser Gruppe einleiten. Auch wenn der Verzicht auf die Zulassung des Referenzarzneimittels aus anderen Gründen erfolgt, muss die Zulassungsinhaberin gewährleisten, dass Swissmedic für verbleibende Anschlusspräparate, deren Zulassung aufrecht erhalten werden soll, ein vollständig dokumentiertes Referenzarzneimittel zur Verfügung steht. Dabei wird es wohl häufig angezeigt sein, dass die Zulassungsinhaberin aus dem Kreis ihrer zugelassenen Anschlusspräparate ein neues Referenzarzneimittel wählt und entsprechend dokumentiert.

Die Qualität eines Allergenpräparates hängt entscheidend von seiner Herstellung ab. Mit den heute zur Verfügung stehenden analytischen Methoden können Allergenextrakte bzw. Allergenpräparate nicht so vollumfänglich beschrieben und eindeutig charakterisiert werden, dass gesicherte Aussagen zur Vergleichbarkeit zweier Allergenextrakte bzw. Allergenpräparate über die experimentelle Prüfung allein möglich sind. Vergleichbare Qualität zu erreichen setzt voraus, dass sich Extraktionsverfahren und Herstellungsprozess nicht wesentlich unterscheiden. Daher müssen Extraktion und Herstellung sowohl beim Referenzarzneimittel als auch bei den Anschlusspräparaten am gleichen Ort nach den gleichen Prozessen erfolgen. Dies bedeutet, dass die angewandten Extraktionsverfahren und Herstellprozesse in der Art gleich sind. So müssen für das Referenzarzneimittel und die Anschlusspräparate die Allergene aus den biologischen Materialien auf die gleiche Art extrahiert werden (z.B. durch wässrige Extraktion) und die Allergenextrakte in der gleichen Form vorliegen (z.B. als chemisch unveränderter glycerolhaltiger Allergenextrakt, mit Glutardialdehyd chemisch modifizierter Allergenextrakt oder durch Adsorption an Aluminiumhydroxid gebundener Allergenextrakt). Zudem müssen das Referenzarzneimittel und die zugehörigen Anschlusspräparate in der gleichen Darreichungsform vorliegen (z.B. als Lösung, Suspension oder Lyophilisat).

5.5 Arzneimittelinformation

5.5.1 Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose

Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose werden ausschliesslich von Fachpersonen angewendet. Gestützt auf Art. 14 Abs. 2 AMZV räumt Swissmedic den Gesuchstellenden deshalb mit Art. 10 Abs. 1 AllergV für diese Präparate die Möglichkeit ein, als Packungsbeilage anstelle der Patienteninformation die Arzneimittel-Fachinformation beizufügen (ohne vorgängige Gesuchstellung bei Swissmedic).

Für ein Referenzarzneimittel und die zugehörigen Anschlusspräparate kann eine gemeinsame Arzneimittel-Fachinformation erstellt werden (Art. 10 Abs. 2 AllergV).

Für Epikutan- oder Patchtests einer Gesuchstellerin kann in begründeten Fällen eine gemeinsame Arzneimittel-Fachinformation erstellt werden (Art. 10 Abs. 3 AllergV).

5.5.2 Allergenpräparate für die SIT

Normalerweise genügt bei Allergenpräparaten für die SIT eine Fachinformation. Wenn orale Darreichungsformen vorliegen, die von der Patientin oder vom Patienten selber eingenommen werden, muss zusätzlich eine Patienteninformation erstellt werden. Soweit die Voraussetzungen von Art. 14 Abs. 2 AMZV erfüllt sind, kann Swissmedic im Einzelfall auf entsprechendes Gesuch hin den Verzicht auf eine Patienteninformation bewilligen.

Wegen der gegebenen Verwandtschaft zwischen Anschlusspräparaten und dem Referenzarzneimittel kann die Gesuchstellerin hierfür eine gemeinsame Arzneimittel-Fachinformation und eine gemeinsame Arzneimittel-Patienteninformation erstellen (Art. 14 AllergV).

6 Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen

6.1 Administrative Unterlagen (Modul 1)

Die allgemeinen formalen Anforderungen an die Gesuchsunterlagen, die formalen Anforderungen an Modul 1 sowie an den Begleitbrief sind in der Wegleitung *Formale Anforderungen HMV4* und im zugehörigen Verzeichnis *Tabelle Einzureichende Unterlagen* festgehalten.

6.2 Analytische, chemische und pharmazeutische Dokumentation (Modul 3)

6.2.1 Allgemeines

In der Monographie „Allergenzubereitungen“ des in der Schweiz geltenden europäischen Arzneibuchs sind verbindliche Anforderungen an die Qualität der Allergenpräparate formuliert. Sie beschreiben die Qualität der Allergenpräparate sowohl zur In-vivo-Diagnose als auch für die SIT. Nicht im Geltungsbereich dieser Monographie „Allergenzubereitungen“ sind chemische Substanzen, die ausschliesslich zur Diagnose einer Kontaktdermatitis verwendet werden (z.B. Epikutantests), chemisch synthetisierte Produkte, biotechnologisch (durch rDNA-Technologien) hergestellte Allergene sowie Zubereitungen, die als individuelle Rezepturen hergestellt wurden (Formula magistralis).

Das zuständige Komitee der europäischen Zulassungsbehörde (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) hat im Dokument *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues*⁶ Empfehlungen und Grundsätze betreffend Anforderungen an die Herstellung und Qualität von Allergenpräparaten beschrieben. Diese Grundanforderungen gelten international als Stand der Wissenschaft; als solcher sind sie von den Gesuchstellerinnen sinngemäss zu berücksichtigen. Als Besonderheit erwähnt dieses Dokument das Konzept der homologen Gruppen, das als vereinfachendes Element bei nachgewiesener enger Verwandtschaft von Allergenextrakten in verschiedenen Allergenpräparaten beansprucht werden kann. Diesem Konzept wird mit der Einführung der Begriffe „Referenzarzneimittel“ und „Anschlusspräparat“ für Allergenpräparate Rechnung getragen (Art. 4 ff. AllergV). In Annex I der erwähnten EU *Guideline* sind die bisher gebildeten homologen Gruppen detailliert aufgelistet. Daraus wird ersichtlich, bei welchen Ausgangsmaterialien die Beziehung von Referenzarzneimittel und Anschlusspräparat ohne umfassende Begründung möglich ist (z.B. zwischen Pollen von *Betula verrucosa*, Weiss-Birke und Pollen von *Corylus avellana*, gemeine Hasel) bzw. bei welchen Ausgangsmaterialien diese mögliche Beziehung ausführlich begründet werden muss (z.B. bei Baumpollen von *Fagus sylvatica*, Rotbuche und Baumpollen von *Robinia pseudoacacia*, gewöhnliche Robinie). Mit entsprechender Begründung und dem Vorlegen von Daten können weitere Gruppen gebildet, respektive neue Kandidaten in bestehende Gruppen eingeführt werden. Die europäische Zulassungsbehörde hat geplant, Annex I der *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues* dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechend laufend anzupassen.

Für Allergenpräparate kann die Qualität der Wirksubstanzen nicht in *Drug Master Files* (DMF) beschrieben werden.

Der Nachweis der *Consistency* muss an mindestens drei Chargen erfolgen.

Innerhalb homologer Gruppen ist der Nachweis der Stabilität beim Referenzarzneimittel ausreichend.

6.2.2 Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose

Der Umfang der Dokumentation zur Qualität ist durch Art. 11 HMG und Art. 3 AMZV festgelegt. Für ein Referenzarzneimittel sind diese Unterlagen vollständig vorzulegen. Ein Anschlusspräparat kann sich für den Nachweis der Haltbarkeit auf die Stabilitätsdaten des Referenzarzneimittels stützen, sofern die Gesuchstellerin die Übertragbarkeit dieser Resultate nachweisen kann (Art. 7 AllergV).

Für Epikutan- oder Patchtests erwartet Swissmedic minimal Angaben zu den eingesetzten Allergenen, zur verwendeten Matrix, sowie zur Konzentration, in welcher das entsprechende Allergen in der erwähnten Matrix vorliegt. Zusätzlich muss die homologe Verteilung der Allergene in der Grundlage (Matrix) und die Stabilität des verwendungsfertigen Allergenpräparates gezeigt werden.

⁶ EMEA/CHMP/BWP/304831/2007

Bei den restlichen In-vivo-Diagnostika, d.h. bei Intrakutan-, Prick- und Provokationstests, richtet sich der geforderte Umfang der qualitativen und quantitativen Charakterisierung nach dem Kenntnisstand der jeweiligen Allergene, den zur Verfügung stehenden Seren bzw. Antikörpern als Reagenzien für die Analysen und der Häufigkeit der entsprechenden Allergie.

6.2.3 Allergenpräparate für die SIT

Der Umfang der Dokumentation zur Qualität ist durch Art. 11 HMG i.V.m. Art. 3 AMZV festgelegt. Für ein Referenzarzneimittel sind diese Unterlagen vollständig vorzulegen. Ein Anschlusspräparat kann sich für den Nachweis der Haltbarkeit auf die Stabilitätsdaten des Referenzarzneimittels stützen, sofern die Gesuchstellerin die Übertragbarkeit dieser Resultate nachweisen kann (Art. 11 AllergV).

6.3 Nicht klinische und toxikologische Dokumentation (Modul 4)

Die Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen nach Art. 4 AMZV kann in bibliografischer Form eingereicht werden, wenn in der veröffentlichten Fachliteratur ausreichend Belege vorhanden sind (Art. 12 AllergV).

Art und Umfang der erforderlichen Unterlagen richten sich nach der Zusammensetzung des Arzneimittels. Bei ausreichend bekannten Wirk- und Hilfsstoffen mit publizierten Studien und Daten über ihre pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften kann auf neue Untersuchungen verzichtet und eine bibliografische Dokumentation eingereicht werden, sofern gezeigt wird, dass die referenzierten Belege in der veröffentlichten Fachliteratur auf das Präparat übertragbar sind. Allergenpräparate (mit in der Regel allgemein verbreitet vorkommenden Aktivsubstanzen) nehmen einen Spezialstatus ein, indem deren Wirkstoffe für Allergikerinnen und Allergiker Allergene mit Risiko, für Nichtallergiker harmlose Antigene darstellen. Für viele Allergien, wie z.B. Asthma, Rhinitis, Heufieber, atopische Dermatitis etc. fehlen geeignete Tiermodelle. Bei ausreichender Begründung im Expertengutachten kann der Umfang der Unterlagen entsprechend eingeschränkt werden.

6.4 Klinische Dokumentation (Modul 5)

6.4.1 Allergenpräparate zur In-vivo-Diagnose

Die Dokumentation über die klinischen Prüfungen nach Art. 5 AMZV muss die für In-vivo-Diagnostika relevanten Aspekte belegen. Mit den Parametern Spezifität, Sensitivität und klinische Relevanz ist die Wirksamkeit von Allergenpräparaten zur In-vivo-Diagnose charakterisiert. Mit Art. 9 AllergV wird somit nicht eine weitere Erleichterung gewährt, sondern präzisiert, wie die diagnostische Wirksamkeit zu belegen ist.

Im multizentrischen Projekt IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) kooperieren Allergieabteilungen von 40 Hautkliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz bei der Erfassung, Dokumentation, zentralen Auswertung und Publikation von Daten, die im Rahmen der Diagnostik der allergischen Kontaktdermatitis erhoben werden. Bei der Wahl der einzusetzenden Epikutantests beziehen sich alle IVDK Kliniken auf die Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG⁷). Die DKG hat Epikutantestreihen zusammengestellt, die inzwischen über 250 Allergene abdecken; dabei werden sowohl die zu verwendenden Konzentrationen der einzelnen Allergene, wie auch die einzusetzende Matrix vorgegeben. Die Sicherheit und Wirksamkeit der von der DKG beschriebenen Epikutantests gelten als anerkannt. Dies berücksichtigt Swissmedic entsprechend. Falls von der Gesuchstellerin die DKG Empfehlungen bezüglich Allergenkonzentration und Matrix übernommen werden, müssen in der Zulassungsdokumentation Sicherheit und Wirksamkeit nicht erneut aufgezeigt werden.

Für Intrakutantests, Pricktests und Provokationstests sind, abhängig vom Wissensstand und der Häufigkeit der zu diagnostizierenden Allergie, die Spezifität, Sensitivität, klinische Relevanz und Sicherheit des Allergenpräparates mit klinischen Prüfungen oder mit einer begründeten Anzahl Anwendungsbelegen zu zeigen. Die Dokumentation kann sich auf die Daten eines Referenzarzneimittels stützen, wenn die Gesuchstellerin nachweisen kann, dass die Ergebnisse auf das Anschlusspräparat übertragbar sind (Art. 9 Abs. 3 AllergV).

⁷ DKG

6.4.2 Allergenpräparate für die SIT

Die SIT wird seit vielen Jahrzehnten in der Behandlung allergischer Erkrankungen eingesetzt. Dabei werden Allergene, gegen die Patientinnen und Patienten allergisch sind, meist in steigenden Dosen injiziert oder z.B. auch oral eingenommen. Für die Durchführung klinischer Studien, mit denen die Wirksamkeit und Sicherheit neuer Allergenpräparate in der vorgesehenen Dosierung dokumentiert werden soll, sind die entsprechenden ICH-Leitlinien⁸ zu beachten.

Das zuständige Komitee der europäischen Zulassungsbehörden (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) hat im Dokument *Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases*⁹ Empfehlungen und Grundsätze beschrieben; sie gelten als Stand der Wissenschaft und sind von den Gesuchstellerinnen sinngemäss zu berücksichtigen.

Die Studien müssen mit dem für die Zulassung vorgesehenen Referenzarzneimittel durchgeführt werden und speziell auf die vorgesehene Indikation, Dosierung, Applikationsweg und Dauer der Therapie ausgerichtet sein. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmerinnen und – teilnehmer sollten im Hinblick auf die allergische Erkrankung mittels spezifischer Nachweismethoden klar definiert sein. Grundsätzlich ist zwischen saisonaler und perennialer¹⁰ allergischer Erkrankung zu unterscheiden. Auch müssen in den Studien Co-Medikation und alle während der Studie vorgesehenen Notfalltherapien festgelegt werden. Bei saisonaler Pollenallergie muss die Pollenzahl der Umgebung erfasst werden.

Bezüglich Strategie und Design der klinischen Studien kann auf Standard-Pharmakokinetik- und – Pharmakodynamikstudien normalerweise verzichtet werden. Die Hauptstudien müssen aber eine Dosisfindung (Phase II) für das vorgesehene Dosierungsschema und eine Phase III-Studie umfassen, die (meistens) placebokontrolliert und genügend gross sein muss, um die Wirksamkeit der SIT klar nachzuweisen. Die Dauer der Phase III-Studien muss normalerweise 2-3 Jahre sein.

Vergleichsstudien gegen ein zugelassenes Allergenpräparat sind z.B. für Insektengift-Allergien vorzusehen, da für diese Patientinnen und Patienten Placebo nicht akzeptabel ist. Studien bei Kindern müssen speziell geplant und durchgeführt werden. Die für die Zulassung beantragte Indikation, Dosierung, Applikationsweg, Dauer der Therapie, Alter der Patientinnen und Patienten müssen den Phase III-Studien entsprechen.

Die Endpunkte der klinischen Studien sind abhängig von der Erkrankung. Der primäre Endpunkt sollte den Schweregrad von Symptomen einbeziehen. Sekundäre Endpunkte können Provokationstests beinhalten (z.B. Rhinomanometrie).

Die Sicherheit der SIT muss in genügend grossen Studien dokumentiert sein. Für eine Zulassung ist ein nachgewiesenes positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ausschlaggebend.

Die Dokumentation über die klinischen Prüfungen nach Art. 5 AMZV kann sich auf die Daten des Referenzarzneimittels stützen, wenn die Gesuchstellerin nachweisen kann, dass die Ergebnisse auf das Anschlusspräparat übertragbar sind.

⁸ ICH-Leitlinien

⁹ CHMP/EWP/18504/2006

¹⁰ perennial = das ganze Jahr hindurch während