

Firmenseminar: „Sublinguale Immuntherapie von dermatologisch relevanten Erkrankungen“

## Warum ist die Tablette in der spezifischen Immuntherapie eine Innovation?

*Dr. Hendrik Wolf*

*ALK-Abelló Arzneimittel GmbH*

*Hamburg*

Subkutane Immuntherapie (SCIT), Sublinguale Immuntherapie (SLIT) in Tropfenform und die SLIT-Tabletten weisen Unterschiede hinsichtlich der Formulierung, der Applikationsroute und Anwendung, der Herstellung und der klinischen Entwicklung auf. Mit der SLIT-Tablette werden die Allergene im Gegensatz zu den flüssigen Präparationen für die SCIT und die SLIT in einer festen Phase verabreicht. Die Herstellung auf Basis eines stabilen und hoch reproduzierbaren Produktionsprozesses in großen Chargen erlaubt eine weltweite Vermarktung. Die meisten SLIT-Tabletten wurden in vollständigen Entwicklungsprogrammen in Phase I-III unter Einbindung hoher Patientenzahlen für die Erfüllung der Zulassungsanforderungen in den weltweit wichtigsten Pharma-Regionen klinisch geprüft.

Gegenüber der SCIT weisen SLIT-Tabletten hinsichtlich anaphylaktischer Reaktionen ein verbessertes Sicherheitsprofil auf. Schwere anaphylaktische Reaktionen treten extrem selten auf, so dass die Anwendung durch den Patienten zu Hause erfolgen kann. Orale Lyophilisate (Lyo-Tabletten) mit schneller Auflösung auf der sublingualen Mukosa erlauben eine exakte Dosierung. SLIT-Tabletten erfordern keine oder nur eine kurze Aufdosierung. Fehldosierungen, die bei der Dosierung mit Tropfen auftreten können, sind dadurch reduziert. Tabletten sind zudem weniger temperaturempfindlich und können daher bei Raumtemperatur gelagert werden.

Die Herstellung der Tabletten eröffnet neue Perspektiven für die Allergie-Immuntherapie.

Das Europäische Arzneibuch formuliert für Allergen Zubereitungen eine Identitätsprüfung durch Vergleich des Proteinprofils des Allergenextraktes mit dem internen Referenzpräparat (IRP) sowie die Prüfung auf Reinheit durch eine validierte Bestimmung der Wirksamkeit, entweder die Bestimmung der Gesamt-Allergenaktivität oder die Bestimmung einzelner Allergene oder andere begründete Prüfungen als Mindestanforderungen.

ALK setzt für die Standardisierung seiner Allergenprodukte das sogenannte SQ-Verfahren ein und übertrifft damit die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches für die Herstellung von Allergenpräparaten. Das SQ-Verfahren umfasst zusätzlich zur Erstellung des Proteinprofils den Abgleich des Antigen- und Allergenprofils mit dem IRP mit einer Abweichung des Majorallergengehaltes von 80-125 % gegenüber dem IRP. Die geringe Schwankungsbreite erlaubt eine hohe Dosierung, gewährleistet die Übertragbarkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung in die Praxis und führt damit zu reproduzierbaren Therapieergebnissen.

Die aktuell auf dem Markt befindlichen Allergie-Immuntherapeutika sind durch eine große Vielfalt



an unterschiedlichen Allergenextrakten und Produkten gekennzeichnet. Ein Vergleich der Präparate ist aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsweise und Standardisierung nicht möglich.

ALK stellt durch die konsequente Anwendung des SQ-Verfahrens auch für die SLIT-Tabletten die Reproduzierbarkeit der Zusammensetzung sicher und damit eine geringe Variabilität der einzelnen Produktionschargen. Dadurch eignen sich die SQ SLIT-Tabletten für eine weltweite Vermarktung. Schlüsselallergene sind Gräser, Ragweed und Bäume als saisonale Allergene und die Hausstaubmilbe als wichtigstes perenniales Allergen. Derzeit sind SLIT-Tabletten von ALK verfügbar für die Behandlung von Gräser-Allergikern in Europa (GRAZAX®) und in den USA (GRASTEKTM), von Ragweed-Allergikern in den USA (RAGWITEKTM) und von Hausstaubmilben-Allergikern in Deutschland und Dänemark (ACARIZAX®) und Japan (MITICURE). In den USA befindet sich die SQ-HDM-Tablette im Zulassungsverfahren, die Bäume-Tablette ist in Phase III der klinischen Entwicklung.

Als erste SLIT-Tablette wurde GRAZAX® 2006 in Deutschland eingeführt. Dabei handelt es sich um eine gefriergetrocknete Tablette zur sublingualen Anwendung (Orales Lyophilisat) mit standardisierten Allergenen des Wiesenlieschgrases als aktive Substanz. Innovativ hieran und allen weiteren SLIT-Tabletten von ALK ist der Einsatz der schnell auflösenden Zydis-Technologie (CATALENT, UK) für die Herstellung der Tablette. Gegenüber einer Presstablette, die sich erst im Minutenbereich vollständig auflöst, erfolgt die Auflösung des Oralen Lyophilisates innerhalb von weniger als 10 Sekunden. Dies ermöglicht die konzentrierte Aufnahme der Allergene und verringert annehmbar das Risiko eines vorzeitigen Abschluckens.

Bei der aktuell neu in Deutschland verfügbaren SQ Milben-SLIT-Tablette (ACARIZAX®) wurde ein völlig neuer Herstellungsprozess etabliert. Traditionell werden für Milben-Allergie-Immuntherapie-Präparate entweder gereinigte Milbenkörper oder Gesamt-Milbenkulturen, das heißt Milbenkörper oder Milbenkotpartikel, eingesetzt. Für die SQ Milben-SLIT-Tablette wurde ein neuartiges IRP hergestellt und ein neuer Produktionsprozess zur Sicherstellung einer höchstmöglichen Chargenkonsistenz der einzelnen Produktionschargen mit dem IRP etabliert. Für die Herstellung des IRP wurden Antigenprofile (Crossed Immuno-electrophoresis, CIE), Allergenprofile (Crossed Radio-ImmunoElectrophoresis, CRIE), Majorallergengehalt (Radial Immunodiffusion, RID), allergene Gesamtaktivität bestimmt (Centaur-Assay, Siemens) und Allergene massenspektrometrisch analysiert.

Die hohe Reproduzierbarkeit von ACARIZAX® wird dadurch erreicht, dass – mit nur geringsten Abweichungen – zu gleichen Teilen aus den vier Majorallergenen, den Gruppe 1 und 2-Allergenen aus *D. farinae* und den Gruppe 1- und 2-Allergenen aus *D. pteronyssinus* (Der p 1 und 2; Der f 1 und 2) zusammengesetzt ist. Diese nahezu exakte 1:1:1:1-Zusammensetzung wird in dem neuen Herstellungsverfahren dadurch erreicht, dass die Rohmaterialien (Milbenkörper, Milbenkotpartikel) zunächst durch einen automatischen Prozess voneinander getrennt und dann in Form von gefrorenen Tröpfchen noch von überflüssigen Stoffen (zum Beispiel Körperteilen) getrennt werden. Aus diesen voneinander separierten Rohstoffen wird dann jeweils ein durch Filtration konzentrierter Extrakt gebildet, und aus den beiden Gruppe 1- und 2-Extrakten der jeweiligen Milbenart wird ein Zwischenprodukt (erneut in Form von gefrorenen Tropfen) hergestellt.



Schließlich werden die beiden Milbenzwischenprodukte im Verhältnis 1:1 zusammengeführt und die Träger und Strukturstoffe, Gelatine und Mannitol, hinzugefügt. Im Anschluss erfolgt die endgültige Herstellung des Endproduktes, der Lyo-Tablette, durch Gefriertrocknung mit der Zydis-Technologie direkt in den Tablettenblister. Das Endprodukt Lyo-Tablette wird im Hinblick auf das Proteinprofil, den Majorallergen-Gehalt (ELISA), die Gesamt-Allergenaktivität, den Wassergehalt, und die mikrobiologische Reinheit qualitätskontrolliert.

Die Variation von Chargen der aktiven Substanz und des Endproduktes sind minimal und gegenüber den flüssigen SQ Allergenpräparaten weiter verringert. Für 20 unterschiedliche Produktionschargen beträgt die Variation gegenüber dem IRP < 12%.

Die klinische Entwicklung der SQ Milben-SLIT-Tablette erfolgte auf drei Kontinenten, in Europa, USA und Japan. Dabei wurden auch Studien mit Asthmatikern durchgeführt, die erstmalig für die Allergie-Immuntherapie zu einer Erweiterung der Indikation auf Asthmatiker, deren hausstaubmilben-induziertes Asthma mit inhalativen Kortikosteroiden nicht gut kontrolliert ist, geführt hat.

Die SLIT-Tablette ist somit eine echte Innovation für die Allergie-Immuntherapie, weil Allergenpräparate erstmalig in robusten und kontrollierten Produktionsprozessen hergestellt werden, die Variabilität des Allergengehaltes von Charge zu Charge minimal im Vergleich mit bisher eingesetzten Präparaten für die Allergie-Immuntherapie ist, die SLIT-Tabletten umfassende klinische Entwicklungsprogramme durchlaufen haben, die SLIT-Tabletten weltweit vermarktet werden können und das Indikationsspektrum für Hausstaubmilbenallergiker mit dem Präparat ACARIZAX® erstmals auf Asthmatiker erweitert werden kann, deren hausstaubmilben-induziertes Asthma mit inhalativen Kortikosteroiden nicht gut kontrolliert ist.

