

# ITULAZAX®

the exclusive supplement – **medical** newspaper

No. 08 | September 2025

## ARTICLE INFO

### Keywords

Allergene, Allergenextrakt, Baumpollen, Betula, Birkenpollen, DMS, DSS, ELISA-Inhibition, Erle, Frühblüher, Hasel, Heuschnupfen, Itulazax®, Kinderzulassung, RAST-Inhibition, Rhinokonjunktivitis, Standardisierung, TCS, World Allergy Organisation, WAO

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17096963>

## ABSTRACT

Es ist hinlänglich bekannt, dass über 50% der Arzneimittel, die für Kinder eingesetzt werden, keine explizite Zulassung für Kinder haben. Im Bereich der spezifischen Immuntherapie schließt Itulazax® nun diese Lücke mit einer Zulassung für Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren. Die für den europäischen Zulassungsantrag verwendeten Daten umfassen die Ergebnisse einer erfolgreich abgeschlossenen klinischen Phase-3-Studie mit 952 Kindern in Europa und Kanada.

Bei der Studie TT-06 handelte es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Itulazax® bei Kindern im Alter von 5 bis 17 Jahren mit einer klinischen Vorgeschichte von mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis, die durch Birkenpollen und andere Bäume der birkenhomologen Gruppe ausgelöst wurde. Sowohl der primäre Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte waren statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Studie TT-06 erfüllt alle von der World Allergy Organisation (WAO) gestellten Anforderungen an klinische Studien. Vertragsärzte und Vertragsärztinnen verfügen nun über eine aktuell zugelassene Option in oraler Form für Kinder mit Pollenallergie gegen Frühblüher ab 5 Jahren.

## Itulazax® – Aufatmen für Kinder mit Baumpollen-Allergie!

Gute Nachrichten für Birkenallergiker. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Zulassung des Birkenpollen-Immuntherapeutikums Itulazax® (sublinguale Tablette) nun auch auf Kinder ab 5 Jahren erweitert. Bisher war Itulazax® nur für Erwachsene und Jugendliche ab 18 Jahren zugelassen. Mit der neuen Zulassung für Kinder ab 5 Jahren steht nun auch jüngeren Patient:innen eine frühzeitige, krankheitsmodifizierende Therapieoption zur Verfügung.

## „EMA erweitert Zulassung von Itulazax® auf Kinder ab 5 Jahren.“

Itulazax® ist eine Sublingualtablette mit einem standardisierten Allergenextrakt gegen Birkenpollen (*Betula verrucosa*).

Baumpollen sind – neben Gräserpollen – ein weiteres häufiges Allergen bei Heuschnupfen. Birkenpollen sind besonders aggressive Baumpollen, die in hoher Anzahl in Nord- und Mit-

**„11% der Kinder und Jugendlichen leiden an allergischer Rhinitis, die als signifikanter Risikofaktor für Asthma eingestuft wird.“<sup>(1)</sup>**

teleuropa auftreten, und eine Hauptursache für Heuschnupfen. Die Birke bildet gemeinsam mit verwandten Bäumen wie u.a. Erle und Hasel eine gemeinsame Gruppe, eine sogenannte homologe Gruppe\*. Viele Allergiker:innen reagieren auf die gesamte Gruppierung aufgrund ihrer strukturellen Allergen-Ähnlichkeiten und leiden zudem unter Kreuzallergien von bestimmten Lebensmitteln.

# ITULAZAX®

the exclusive supplement – **medical** newspaper

No. 08 | September 2025

Die Prävalenz von allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis ist weltweit ansteigend und beginnt oft schon in der Kindheit. Aktuelle Daten zeigen, dass etwa 11% der Kinder und Jugendlichen an allergischer Rhinitis leiden, die als signifikanter Risikofaktor für Asthma (sog. Etagenwechsel) eingestuft wird [1]. Grund genug, um auch eine explizite Zulassung für Kinder zu erwirken.

## Standardisierung eines Allergen-Extraktes – keine leichte Aufgabe

Die Standardisierung von Allergenen (Proteinen) ist ein komplexer Vorgang. SQ-Bet ist die Dosiseinheit für Itulazax®. SQ ist eine Methode zur Standardisierung in Bezug auf die biologische Gesamtaktivität, den Major-Allergengehalt und die Komplexität des Allergen-Extraktes. Bet ist eine Abkürzung für Betula (lateinisch für Birke). Standardisiert ist Itulazax® auf 12 SQ-Bet pro Lyo-Tablette.

Der Gehalt des einzelnen Allergens wird gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt und beträgt durchschnittlich 194 Mikrogramm pro Lyo-Tablette. Die klinische Wirksamkeit und die klinische Sicherheit von Produkten für die Allergie-Immuntherapie (AIT) sind zusätzlich von weiteren Faktoren wie Herstellungsprozess, Rezeptur, Zusammensetzung und Art der Anwendung des Produktes abhängig.

Bestimmt wird die allergene Aktivität im Vergleich zu einer internen Referenz, beispielsweise durch einen Radio-Allergo-Sorbent Test (RAST-Inhibition) oder einen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA-Inhibition). Charakterisiert werden die Allergene in vitro u.a. mittels (Gel-)Elektrophorese, Isoelektrischer Fokussierung (IEF) und Immunprint. Die in-vivo-Testung

## „Ziel des komplexen Verfahrens ist die Chargenkonstanz und damit verlässliche klinische Wirkung.“

zur Bestimmung des Reaktivitätsindex in biologischen Einheiten erfolgt bei einer bestimmten Anzahl von Allergikern. Die Standardisierung unterliegt somit einem sehr komplexen und technischen Verfahren, um die Chargengleichheit zu gewährleisten.

## Warum ist eine Zulassung für Kinder so wichtig?

Es gibt schon länger Präparate für diese Indikation, die auch eine Eignung für Kinder und Jugendliche suggerieren, aber die Evidenz hierfür ist ausgesprochen schwach. Häufig ist es sogar so, dass die altersmäßig breiteste Indikation bei Präparaten beschrieben wird, für die praktisch keinerlei Evidenz durch publizierte Studien besteht. Dabei handelt es sich immer um Präparate mit einer Altzulassung oder um lediglich verkehrsfähige Präparate, die „künstlich“ durch die Therapie-Allergene-Verordnung (TAV) im Markt gehalten werden, ohne dass für diese Präparate eine entsprechende Studienaktivität mit dem Ziel des Wirksamkeitsnachweises erkennbar ist [2].

Die erste ernst zu nehmende Studie an Kindern von 5 bis 15 Jahren mit Allergie gegen Frühblüher wurde tatsächlich erst 2006 veröffentlicht [3]. Zwar war die Studie doppelblind und plazebo-kontrolliert über zwei Jahre in Finnland durchgeführt worden, allerdings mit einer Probandenzahl von 88, die zu großen Konfidenzintervallen und somit großen Unsicherheiten in der nachweisbaren Wirksamkeit führt. Aber immerhin war dies die erste reine Kinderstudie, die diesen Namen verdient.

Nun wurde im Jahre 2024 die größte bisher an Kindern und Jugendlichen durchgeführte Allergen-Studie mit Frühblüherern publiziert [4].

## „Erste evidenzbasierte Phase-3-Daten für eine spezifische Immuntherapie bei Kindern.“

### Die Studie TT-06

Die für den europäischen Zulassungsantrag verwendeten Daten umfassen die Ergebnisse einer erfolgreich abgeschlossenen klinischen Phase-3-Studie mit 952 Kindern in Europa und Kanada. Bei der Studie TT-06 handelte es sich um eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Itulazax® bei Kindern im Alter von 5 bis 17 Jahren mit einer klinischen Vorgeschichte von mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis, die durch Birkenpollen und andere Bäume der

# What's new about ITULAZAX®

the exclusive supplement – **medical** newspaper

No. 08 | September 2025

birkenhomologen Gruppe ausgelöst wurde. In beiden Studienarmen waren symptomlindernde Medikamente erlaubt, die Placebo-Kontrolle erfolgte damit zusätzlich zum Standard of Care, was auch den AMNOG-Anforderungen entsprechen würde.

## „Itulazax® schließt Evidenzlücke für Kinder und Jugendliche.“

Die Studie bestätigte, dass die Behandlung gut vertragen wurde und ein günstiges Sicherheitsprofil aufwies. Die von Fachkollegen begutachteten Ergebnisse wurden 2024 im European Journal of Allergy and Clinical Immunology veröffentlicht [4].

### Welche Endpunkte wurden in der Studie TT-06 gewählt?

Der primäre Endpunkt war der durchschnittliche kombinierte Gesamtscore (TCS) während der Birkenpollensaison (BPS). Der TCS ist die Summe aus dem täglichen Rhinokonjunktivitis-Symptom-Score (DSS) und dem täglichen Medikamentenscore (DMS) und stellt laut World Allergy Organization (WAO) den Goldstandard für klinische Studien mit Allergenen dar. Es wird

also letztendlich die Balance zwischen Symptombelastung und Menge der nötigen symptomlindernden Medikation (hauptsächlich Antihistaminika und Kortikoide) gemessen. Sekundäre Schlüsselendpunkte waren der durchschnittliche TCS während der Baumpollensaison (TPS), der durchschnittliche DSS während der Birkenpollensaison und Baumpollensaison und der durchschnittliche DMS während der BPS und TPS. TPS war definiert als kombinierte Erlen-, Hasel-, Birken- und Eichenpollensaison.

### Nicht nur statistisch signifikante, sondern auch klinisch relevante Ergebnisse

Die Behandlung mit Itulazax® führte während der BPS zu einem absoluten Unterschied des TCS (primärer Endpunkt) um 1,29

## „Itulazax® senkte den TCS während der BPS um 21,9% vs. Placebo.“

Punkte (relativer Unterschied von 21,9%) im Vergleich zu Placebo. Das ist nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant! Der Effekt war konsistent über mono- und polysensi-

### Efficacy in children demonstrated during the birch and tree pollen season

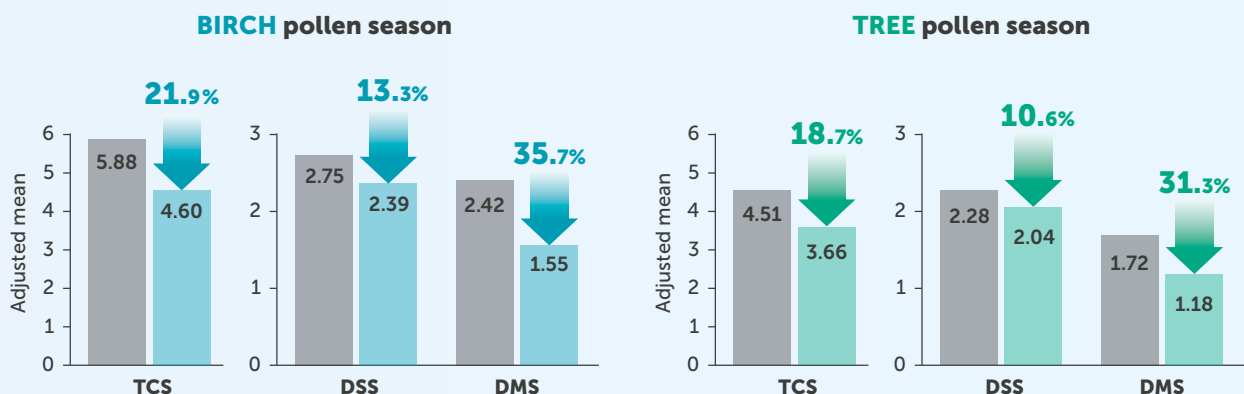


Abb. 1: Ergebnisse der Phase-3-Studie TT-06 an 952 Kindern (5-17 Jahre) mit Birkenpollen induzierter allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis [4].

# What's new about ITULAZAX®

the exclusive supplement – **medical** newspaper

No. 08 | September 2025

bilisierte Probanden. Gestützt wird dieses Ergebnis auch durch die sekundären Endpunkte: Sowohl der DSS (- 13,3%) als auch der DMS (- 35,7%) besserten sich deutlich in der Interventionsgruppe. Getrieben wurde also der primäre Endpunkt vor allem durch den deutlichen Minderverbrauch an zusätzlicher symptomlindernder Medikation.

Selbst während der gesamten Baumpollenzeit ergab sich im TCS immer noch ein signifikanter Effekt von 18,7% über dem Placebowert, ebenfalls gestützt durch die deutliche Abnahme des Symptom- und Medikationsscores.

Die Abnahme des TCS, des DSS und des DMS ist sowohl über die Birkenpollensaison (BPS) wie über den ganzen Zeitraum der Frühblüher TPS) statistisch signifikant und klinisch relevant.

Einzig die Lebensqualität (PRQLQ) während der Birkenpollensaison war lediglich in der Gruppe der 5 bis 11-jährigen signifikant um 14% verbessert, während sie in der Gruppe der 12 bis 17-jährigen keinen signifikanten Unterschied ergab.

## Was ist mit Nebenwirkungen und Studienabbrechern?

Das Sicherheitsprofil ist bei Kindern und Erwachsenen ähnlich. In der Studie TT-06 waren milde Nebenwirkungen in beiden Armen gleich häufig (Placebo: 85,3%, Verum: 85,7%). Auch die moderaten Nebenwirkungen unterschieden sich nicht voneinander (13,2% vs. 13,5%). Schwerwiegende Ereignisse waren im Placebo-Arm mit 0,4% und im Verum-Arm mit 0,8% sehr niedrig.

## Wie sieht die Bewertung dieser Studie aus?

Legt man nun die Kriterien für Klinische Studien und die Forderungen der WAO an diese Studie, so stellt man fest, dass es kaum mehr Evidenz für Kinder mit Birkenpollen-Allergie geben kann. Die Punkte im Einzelnen:

### Bewertung der Studie - die Eckdaten in der Übersicht

- ✓ **Standardisierter Allergen-Extrakt und Allergen-Dosis:**  
Standardisierter Allergen-Extrakt aus Birkenpollen 12 SQ-Bet pro Lyo-Tablette (194 Mikrogramm)
- ✓ **Randomisiertes, doppelblindes, placebo-kontrolliertes Studiendesign: Ja**
- ✓ **Angabe eines Symptom-Medikations-Gesamtscores und/oder beider Einzelscores:**  
Angabe wurde sowohl der Symptom-Medikations-Gesamtscore (TCS) sowie die Einzelscores für Rhinitis, Rhinokonjunktivitis und Medikation
- ✓ **Angaben zur statistischen Auswertung:**  
Ausgewertet wurde nach dem Full Analysis Set (FAS), der teilweise identisch mit Intention to Treat (ITT) gesehen wird. Genau genommen ist der FAS so komplett wie möglich und so nahe am ITT als möglich
- ✓ **Statistisch signifikante Ergebnisse:**  
Alle Ergebnisse, sowohl der primäre Endpunkt als auch alle sekundären Endpunkte, waren statistisch signifikant
- ✓ **Wirksamkeit des Verum mindestens 20% über Placebo:**  
Der primäre Endpunkt lag mit 21,9% deutlich über dem Placebo-Wert und auch über dem geforderten Wert der WAO
- ✓ **Zahl der Probanden:**  
Im Bereich der Hyposensibilisierung sollte das Patienten-Kollektiv deutlich größer als 100 sein, was hier mit 952 Probanden eindrucksvoll überschritten wird.
- ✓ **Dropout-Rate, also die Zahl der Studienabbrecher:**  
Mit einer Dropout-Rate von 3,6% (Verum) deutlich am unteren Ende von klinischen Studien zur Hyposensibilisierung

What's new about

# ITULAZAX®

the exclusive supplement – **medical** newspaper

No. 08 | September 2025

---

## FAZIT

---

- > **Itulazax® ist die erste orale Option mit einer durch Studien belegten modernen Zulassung für Kinder mit Birkenpollen-Allergie**
- > **Itulazax® ist gut verträglich und zeigte nach maximal 52 Wochen einen signifikanten Unterschied zu Plazebo.**
- > **Sämtliche primären und wichtigen sekundären Endpunkte waren statistisch signifikant, die Lebensqualität allerdings nur in der Gruppe der 5 bis 11-jährigen.**
- > **Vertragsärzte und Vertragsärztinnen verfügen nun über eine aktuell zugelassene Option in oraler Form für Kinder mit Pollenallergie gegen Frühblüher ab 5 Jahren.**

---

Autor & Herausgeber: Johann Fischaleck; Fachapotheker für Klinische Pharmazie; Ehem. Leiter Arzneimittel der KVB

[1] Winterland et al., Allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis im Kindes- und Jugendalter; Monatsschr. Kinderheilkd. 2025;173:186–95; [2] Horn et al., Klinische Nachzulassungsstudien im Rahmen der Therapieallergeneverordnung (TAV): Eine systematische Recherche; Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. Wesen; <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2020.11.010> [3] Valovirta et al., Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children; European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 61, 1177–1183 (2006) <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01190.x> [4] Gappa et al., The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children - A pivotal phase III trial; European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2025 Mar; 80(3):795-806. doi: 10.1111/all.16363.

\* Birken-homologe Gruppe: Betula verrucosa (Birke), Alnus glutinosa (Erle), Carpinus betulus (Hainbuche), Corylus avellana (Hasel), Quercus alba (Eiche) und Fagus sylvatica (Buche).