

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis
hypogaea L., semen (Erdnüsse) (D-1132)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. Mai 2025

von 10:00 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stallergenes GmbH**:

Herr Funken

Herr Dr. Nabhani

Herr Dr. Valentin

Angemeldete Teilnehmende der **Universitätsmedizin Frankfurt**:

Frau PD Dr. Blümchen

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie e. V. (GPA)**:

Herr Dr. Lange

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI)**:

Frau Prof. Dr. Worm

Frau Dr. Reese

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Klebs

Frau Gantner

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **ALK-Abelló Arzneimittel GmbH**:

Herr Schröder

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beginnen mit dem Dossier 1132, Erdnussprotein als entfettetes Pulver, Indikation: Behandlung der Erdnussallergie. Wir haben hier ein neues Anwendungsgebiet.

Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. April 2025. Wir haben Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Stallergenes GmbH, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich ALK-Abelló Arzneimittel GmbH und Novartis Pharma GmbH, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., als klinische Sachverständige haben sich Frau PD Dr. Katharina Blümchen als Leitung der Nahrungsmittelallergie- und Studienambulanz des Universitätsklinikums Frankfurt und Frau Professor Dr. Kirsten Beyer als Leiterin der Sektion Kinderallergologisches Studienzentrum von der Charité zu Wort gemeldet, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller hat eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Stallergenes müssten anwesend sein Herr Funken, Herr Dr. Nabhani und Herr Dr. Valentin, für die Universitätsmedizin Frankfurt Frau PD Dr. Blümchen, für die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie Herr Dr. Lange, für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie Frau Professor Dr. Worm und Frau Dr. Reese, für Novartis Pharma Herr Dr. Klebs und Frau Gantner, für ALK-Abelló Arzneimittel Herr Schröder sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, kurz in das Dossier und in die Dossierbewertung einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Valentin (Stallergenes): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Valentin, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Valentin (Stallergenes): Danke schön. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, Ihre Fragen zu unserem Produkt Palforzia in der Behandlung von Kleinkindern im Alter von einem bis drei Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie zu beantworten. Bevor wir auf den Wirkstoff, auf für die primäre Erdnussallergie relevanten Hauptallergene standardisiertes Erdnusspulver im Detail eingehen, möchte ich gerne die Gelegenheit nutzen, unser Team und mich vorzustellen: Mit mir sind heute hier im Raum anwesend Herr Dr. Schafiq Nabhani, er vertritt die Medizin, und Herr Klaus Funken, er arbeitet im Bereich Market Access. Mein Name ist Marc Valentin, und ich leite den Bereich Market Access unter anderem auch für Deutschland. Gemeinsam beantworten Klaus Funken und ich Ihre Fragen zu methodischen und statistischen Aspekten.

Wir sind davon überzeugt, dass unsere als Fertigarzneimittel standardisierte Protein-Erdnuss-Mischung Palforzia den pädiatrischen Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie durch die deutliche und nachhaltige Verbesserung der Morbidität bei Nebenwirkungsraten auf Placeboniveau einen großen Mehrwert für die hier betrachteten Kleinkinder im Alter von einem bis drei Jahren bietet.

Bevor ich auf die Kernpunkte des Produkts Palforzia eingehe, lassen Sie mich bitte kurz einige Worte zu unserer Firma Stallergenes selber sagen: Wir haben zum 1. September 2023 von der Firma Aimmune die Vertriebsrechte von Palforzia erworben. Wir sind eine Tochter der Stallergenes Greer LTD mit Hauptsitz in Baar in der Schweiz. Wir sind ein weltweit tätiges forschendes Pharmaunternehmen, das sich seit 100 Jahren auf die Diagnose und Behandlung von Allergien durch Allergieimmuntherapie spezialisiert hat. Ein Teil unserer Firmengruppe hat ihren Sitz in den Vereinigten Staaten, dem Herstellungsland von Palforzia.

Zum Krankheitsbild: Erdnussallergie ist eine sehr schwere und potenziell lebensbedrohliche Nahrungsmittelallergie, die neben der rein physischen Gefahr auch eine sehr starke emotionale Belastung darstellt, nicht nur für die betroffenen Kinder selbst, sondern auch für Eltern und das erweiterte Umfeld, Großeltern, Freunde. Die Angst vor versehentlicher Aufnahme des Allergens bestimmt einen wesentlichen Teil deren Alltags. Im Durchschnitt reichen 120 Milligramm Erdnussprotein, was etwa einer Drittel Erdnuss entspricht.

Es geht also dabei nicht um den bewussten Konsum von Erdnuss, sondern um die Auswirkungen von Erdnussproteinspuren, etwa in Nahrungsmitteln aus dem Supermarktregal oder beim Kuchen auf der Geburtstagsparty, ausgelöst durch versehentliche Kontaminationen. Die Folgen können anaphylaktische Reaktionen sein, die häufig eine Notaufnahme erforderlich machen. Hierfür reicht ein einziger versehentlicher Kontakt.

Solche Ereignisse stehen im Regelfall am Anfang der Erkrankung, wenn nach der Ursache geforscht wird, warum es dem Kleinkind schlagartig auf der Kindergeburtstagsparty so schlecht ging, dass der Notarzt anrücken musste. Am Anfang der Diagnose stehen also weder ein systematisches Screening noch ein Zufallsbefund, sondern konkrete, schwerwiegende Zwischenfälle. Stand heute wurden seit der Kommerzialisierung von Palforzia in Deutschland circa 700 Patienten in der Altersgruppe vier bis 17 Jahre behandelt. Die Zahl korreliert nicht mit der hohen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, sondern mit der Anzahl bzw. der Plätze der auf Nahrungsmittelallergie-Behandlung spezialisierten Zentren.

Jetzt zum Wirkstoff und den medizinischen Daten: Das Ziel aller Allergenimmuntherapie mit unserem Produkt Palforzia ist es, Symptome infolge versehentlicher Exposition mit dem Allergen vorzubeugen und diese zumindest so weit zu mildern, dass insbesondere schwere und potenziell lebensbedrohliche Symptome verhindert werden. Die Wirksamkeitsdaten der POSEIDON-Studie zeigen, dass dies auch gelingt. Nach einem Jahr Therapiedauer tolerieren knapp 70 Prozent aller Verum-Kleinkinder 1.000 Milligramm Erdnussprotein im primären Endpunkt der Studie. Das entspricht etwa drei Erdnüssen.

Nebenwirkungen wie die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter der Therapie waren bei Kleinkindern im Studienverlauf nicht erhöht. Eine signifikant höhere Abbruchrate als unter Placebo lag nicht vor. Die Reduktion der Symptomschwere liegt bei circa 30 Prozent. Der Anteil der Patienten mit Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition bis 1.000 Milligramm gegenüber der Placebo-Gruppe war um das 16-fache erhöht. 81 Prozent der Patienten der Palforzia-Gruppe tolerieren 1.000 Milligramm Erdnussprotein, 72 Prozent sogar 2.000 Milligramm.

Zusammenfassend: Mit der Indikationserweiterung auf Ein- bis Dreijährige können Kleinkinder noch höhere Toleranzschwellen an Erdnussprotein erreichen. Die Hälfte der Patienten in der Zulassungsstudie zeigte keine allergischen Reaktionen mehr, trotz Exposition mit bis zu 2.000 Milligramm Erdnussprotein in der Provokationstestung. Ferner ist dieses Alter, also die Ein- bis Dreijährigen, für die Erdnussallergiker von besonderer Bedeutung. Die Erkrankung befindet sich noch in der Entwicklung. Eine Desensibilisierung kann hier deutlich effizienter sein und das unter gleichzeitig weniger Nebenwirkungen. Dieses Phänomen wird als Window of Opportunity bezeichnet und spiegelt sich direkt in den Studiendaten zu Palforzia wider. – Wir freuen uns auf die rege Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Valentin, für die Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker: Der spannende Punkt ist: Lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen zum Endpunkt Nahrungsmittelprovokation Aussagen zum Risiko für die allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnusseexposition im Alltag ableiten? Sind das Design und der Endpunkt geeignet, um das allgemeine Geschehen zu repräsentieren? Das wäre ein Punkt, der für uns von großem Interesse ist. Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe, Frau Blümchen und Herr Lange haben sich gemeldet. Frau Blümchen und dann Herr Lange. Bitte schön.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Ja, dieser Endpunkt hat große Auswirkungen. Es gibt auch Daten dazu. Eine Firma hat mithilfe publizierter Daten ein Risikomodell erstellt. Diese Daten sind auf Deutschland übertragbar. In diesem Risikomodell, das von französischen Daten mit Real-World-Daten zu Konsumverhalten, auch bei Erdnussallergikern, wie viel sie konsumieren und bei welcher Menge sie reagieren, erstellt wurde, stellte sich heraus, dass mit der Applikation von Palforzia eine 94-prozentige Risikoreduktion passieren konnte, dass Patienten, wenn sie denn akzidentell eine Erdnuss zu sich nehmen, nicht mehr allergisch reagieren. Diese Daten können auf Deutschland übertragen werden, weil Deutschland ein sehr ähnliches Konsumverhalten wie Frankreich hat, was die Erdnuss angeht, und die Produkte, die gegessen werden, sehr ähnlich sind. Insofern glaube ich, dass diese Ergebnisse, die praktisch mit dem Surrogatmarker orale Provokation gesehen wurden, dass da weniger sind und das auf die Real-World übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Blümchen. – Herr Dr. Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Tatsächlich ist das das, was wir täglich machen, dass wir in den Kliniken Nahrungsmittelprovokationen durchführen und dann sehen, wie die Patienten einzuordnen sind. Es gibt Patienten, die prinzipiell eher auf kleinere Mengen reagieren, und es gibt Patienten, die prinzipiell auf größere Mengen reagieren. Anhand dieser Provokationsergebnisse werden die Patienten beraten. Das heißt, die Patienten, die erst auf höhere Mengen reagieren, haben ein anderes Konsumverhalten. Die bekommen eine andere Empfehlung. Tatsächlich ist das vor allen Dingen etwas, was irgendwann mit Lebensqualität zu tun hat.

Es ist ein großer Unterschied, ob man als Eltern durch den Supermarkt geht und bei jedem Einkauf auf jedes einzelne Produkt, das man kauft – man findet Erdnuss in sehr vielen Produkten und aus jeder Gruppe –, schauen muss, ob es Spuren von enthält, oder ob man nach erfolgreicher Immuntherapie diesen Blick nicht mehr durchführen muss. Es gibt viele Daten, die zeigen, Einkauf, Lebensqualität der Familien verändern sich massiv, wenn eine Spurenfreigabe erfolgt. Wir leben seit Jahren damit, dass wir die Provokationen, die Provokationsdaten übertragen. Es hat sich als richtig herausgestellt, dass wir damit arbeiten können. Die Allergiker sind unterschiedlich in ihrem Verhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Lange. – Ich habe keine weitere Wortmeldung. Gibt es Fragen von den Bänken und der Patientenvertretung? – Frau Reuter und Frau Kunz haben sich gemeldet. Frau Reuter, bitte.

Frau Reuter: Ich habe eine Frage an die Kliniker: Wie unterscheiden sich die Kleinkinder, die Ein- bis Dreijährigen, um die es hier geht, von den älteren Kindern und Jugendlichen hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs und auch allgemein bezüglich der Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit Erdnussallergien? Eingangs wurde das Window of Opportunity erwähnt. Dazu möchte ich gerne Ihre Einschätzung erfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Reuter. – Als erstes hat sich Herr Dr. Lange gemeldet, danach Frau Dr. Blümchen. Herr Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Tatsächlich hat das mehrere Aspekte, dass es bei den Kleinkindern erfolgreicher und sinnvoller ist als bei größeren Patienten. Wenn man sich die Daten ansieht, reagieren Jugendliche zwar eventuell schwerer als die Kleinkinder, aber das macht auch die

Therapie schwieriger. Bei Jugendlichen haben wir, wenn wir orale Immuntherapie durchführen, eher Nebenwirkungen, die den ganzen Verlauf verzögern und eventuell eher zum Abbruch führen. Es ist auch in den Studien erkenntlich, dass kleine Kinder weniger Nebenwirkungen haben.

Zweiter Punkt: Wir wissen aus den Studien, dass gerade die ganz Kleinen – – Wenn wir wirklich im zweiten Lebensjahr kurz nach dem ersten Geburtstag anfangen, haben wir eine Chance auf eine Toleranzentwicklung. Das würde bedeuten, dass die Allergie wirklich verschwindet. Die anderen müssen lebenslang weiter damit rechnen, dass sie auf Erdnuss reagieren. Wenn sie die Therapie beenden, fängt es irgendwann eventuell wieder an, eine Reaktion zu entwickeln. Bei den Kleinen haben wir wirklich eine Chance, dass eine Toleranz entsteht, sodass die Allergie verschwindet.

Das Dritte ist, dass das die Patienten viel einfacher in ihren Lebensalltag einbauen können. Ich weiß nicht, ob Sie wissen, dass viele Maßnahmen erforderlich sind, damit keine Nebenwirkungen auftreten. Das heißt, die Patienten sollten nach der Einnahme für einige Stunden keinen Sport machen, nicht heiß duschen, sollten überwacht bleiben, sollten das mit den Mahlzeiten einnehmen, was sich in den Alltag einer Familie mit einem Zweijährigen viel besser einbauen lässt, als mit einem Jugendlichen, der abends Sportverein hat, der vielleicht mit seinen Freunden noch Alkohol trinken will, was verboten ist, was beim Zweijährigen nicht so häufig vorkommt. Eigentlich sind für uns die Kleinen die primär interessante Zielgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Lange. – Jetzt habe ich Frau Dr. Blümchen, dann Frau Professor Worm. Frau Blümchen, bitte.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Ich kann das nur unterstreichen, was Herr Lange gerade gesagt hat. Für uns ist wirklich die kleine Gruppe die Zielgruppe. Das wird in meiner Ambulanz auch schon so gelebt, weil einmal weniger Nebenwirkungen durch die Therapie bei den Kleinen zu sehen sind, auch schwerere Nebenwirkungen, die wir mehr bei den Jugendlichen haben. Bei denjenigen, die höhere IgE-Werte von Erdnuss haben, wissen wir, das sind die gefährdeteren Patienten, die Nebenwirkungen zur Oralimmuntherapie erhalten. Somit sind wir sehr daran interessiert, dass wir die kleinen Kinder, die noch ganz wenig IgE-Antikörper gebildet haben, wo man das Immunsystem noch modulieren kann, frühzeitig therapieren.

Wenn man diese Patienten nicht therapiert, ist der Verlauf einiger Erdnussallergiker, ich will nicht sagen aller, aber einiger, dass sie erhöhte IgE-Werte bilden. Das sieht man auch an den Daten der Zulassungsstudie, die Sie vorliegen haben. Das führt dazu, dass Patienten, die mit Erdnussallergie erwachsen werden, ein Riesenproblem haben. Das sind genau diejenigen, die auf kleinste Mengen plötzlich reagieren, schwer reagieren, die diese Spurenmeidung strikt einhalten müssen. Genau diese Patienten wollen wir eigentlich nicht mehr kreieren. Wir wollen drumherum kommen.

Der andere Punkt, den ich mit Studiendaten belegen wollte, was Herr Lange sagte: Wir wissen, die Wirksamkeit bei den ganz Kleinen – das ist auch belegt –, bei den Ein- bis Zweijährigen, sieht noch viel besser als bei den Zwei- bis Dreijährigen aus. Das ist in der Zulassungsstudie publiziert. Auch die Wirksamkeit scheint in diesem ganz kleinen Alter sehr gut zu sein.

Vielleicht haben wir genau da die Chance, eine Remission der Erkrankung zu erreichen. Das konnte in einer Studie mit amerikanischen Daten – nicht mit diesem Produkt, aber auch mit einer oralen Immuntherapie für Erdnussallergie – gezeigt werden, dass Patienten, wenn man einen Stopp dieser Therapie zum Beispiel nach drei Jahren macht, vier Monate wartet und diese Patienten noch einmal provoziert, dass ein Teil der Patienten im Gegensatz zu Placebo nicht mehr auf die Höchstmenge der oralen Provokation reagiert. Das ist aber ein deutlich höherer Teil, 21 Prozent in dieser Studie in der Jones et al.-Studie versus 2 Prozent in der Placebo-Gruppe. Man hat den Eindruck, dass es ein Argument für eine Remission gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Dr. Worm und Frau Dr. Reese. Frau Worm, bitte.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Noch einmal zusammengefasst: Wir haben die höhere Wirksamkeit und die bessere Sicherheit bei den Ein- bis Dreijährigen. Das mag mit der Immunitätslage zusammenhängen. Das Immunsystem wird geformt, wenn wir auf die Welt kommen. Wir können, auch das wurde schon gesagt, modulieren, doch offensichtlich, das bestätigen die Studiendaten, am besten eingreifen, wenn wir das möglichst früh tun. Zum Glück waren die Sicherheitsdaten sogar vorteilhafter. Das mag damit zusammenhängen, dass sich das Immunsystem dagegen wehrt, wenn wir versuchen, ein bereits über Jahre trainiertes Immunsystem zu verändern. Ich selber bin sehr traurig, dass es bei Erwachsenen wahrscheinlich nicht dazu kommen wird. Aber diese Gruppe ist besonders geeignet, um, auch das wurde gerade gesagt – Die Therapie bietet eine Möglichkeit, die Patienten in eine Remission dieser an sich chronischen Erkrankungen zu führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Worm. – Frau Dr. Reese, bitte.

Frau Dr. Reese (DGAKI): Ich denke, dass gerade in dieser Gruppe das Thema Lebensqualität für die ganz Kleinen nicht so eine Rolle spielt. Die sind nicht so eingeschränkt in ihrer Lebensqualität, weil sie noch perfekt betreut sind, weil die Krippen einen viel besseren Schlüssel haben, selbst wenn sie außer Haus betreut werden. Das heißt, die merken die Einschränkungen nicht so sehr. Je älter die Kinder mit Erdnussallergie werden, desto eher haben sie diese Themen Mobbing, die Forderung der Eltern nach erdnussfreien Schulen, die schon zeigt, wie groß die Sorge ist. Letztlich machen wir in dieser Altersgruppe eine Therapie, die den – Wenn wir es in dieser Altersgruppe schaffen, die Erkrankung in ein Level zu bekommen, dass die Lebensqualität nicht so stark eingeschränkt wird, wie wir es von den Älteren kennen, dann haben wir allein da einen Rieseneffekt erreicht, weil das, was für die Jugendlichen vor allen Dingen nachher ein Thema ist, Ausgrenzung, Stigmatisierung, Einschränkung der Lebensqualität, das Nicht-mitmachen-Können dramatische Folgen für sie hat. Das könnten wir in der Altersgruppe von Ein- bis Dreijährigen massiv beeinflussen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Reese. – Frau Reuter, Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine andere Frage, würde aber gerne noch einmal darauf eingehen, was Frau Blümchen gesagt hat. Sie haben gesagt, dass sich die Wirksamkeit bei den Ein- bis Zweijährigen von den Zwei- bis Dreijährigen unterscheidet. Können Sie dazu noch einmal ausführen? In der Studie gibt es keine Subgruppenanalysen. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Blümchen, bitte.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Es gibt eine Subgruppenanalyse, die zeigte – Moment, ich habe es hier aufgeschrieben –: Bei den Ein- bis Zweijährigen war die Wirksamkeit, dass 72 Prozent der Ein- bis Zweijährigen eine maximal tolerierte Dosis am Ende der Therapie von 2.000 Milligramm Erdnussprotein vertragen haben. Wenn man die Drei- bis Vierjährigen dahin vergleicht, waren es nur 56,7 Prozent. Anders ausgedrückt: Ein- bis Zweijährige konnten bei der finalen Provokation 2.000 Milligramm, das sind etwa sechs, sieben Erdnüsse, vertragen. Bei den Drei- bis Vierjährigen lag es nur bei 56,7 Prozent. Natürlich ist das keine Riesenstudie gewesen, wenn man Subgruppenanalyse macht, das muss man wissenschaftlich sagen, aber man sieht diesen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das werde ich mir noch einmal ansehen. Ich weiß nicht, Frau Bickel hat sich gerade gemeldet, ob sie dazu eine Frage hat, weil ich eine andere Frage hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, haben Sie dazu eine Frage?

Frau Bickel: Nein, ich habe eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Reuter, haben Sie dazu eine Frage?

Frau Reuter: Ich habe auch eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe eine Frage zu den Patientencharakteristika. Zwischen Kontroll- und Interventionsarm deutet es darauf hin, dass das unterschiedlich schwere Ausprägungen sind, dass die Ausprägung im Interventionsarm nicht so stark ist. Im IQWiG-Bericht stand, dass der EMA Analysen vorlagen, die zu dem Schluss geführt haben, dass die die Ergebnisse nicht beeinflusst haben. Können Sie noch einmal sagen, welche Analysen das waren, und lagen die auch im Dossier vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? pU? – Frau Blümchen, bitte.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Ich bin zwar nicht die Firma, aber ich glaube, ich weiß, was Sie meinen. Sie meinen, glaube ich, die Baseline-Daten. Wenn man sich die ARC005-Studie anschaut, waren die IgE-Daten unterschiedlich. Sprich: Die Sensibilisierung auf Erdnuss war niedriger in der Patientengruppe der Verum-Gruppe versus der Placebo-Gruppe. In der Placebo-Gruppe war es erhöhter. Diese Werte unterschieden sich, da haben Sie recht. Aber wenn man sich anschaut, bei welcher Reaktionsdosis, eliciting dose heißt es in der Publikation, die Patienten bei Baseline Verum versus Placebo reagiert haben, war das genau gleich. Damit relativiert sich diese Aussage wieder. Vielleicht meinen Sie das. Das könnte ich mir vorstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Sie meinen auch, die mittlere, maximal tolerierte Dosis ist bei den beiden Armen unterschiedlich, also die ist nicht gleich. Das ist 47,7 versus 38.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Das ist aber klinisch, sagen wir einmal, das Gleiche. Es ist meines Erachtens auch nicht signifikant unterschiedlich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Worm, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Genau. Vielleicht kann man in dem Kontext antworten, dass das Allergiespektrum immer eine gewisse Bandbreite hat. Es ist in einem gewissen Schwankungsrahmen, ob Sie 35 oder 45 Milligramm eliciting dose haben. Noch extremer, Frau Blümchen hat es bereits gesagt, ist das für das IgE. Die Allergie-Antikörper – wir kämpfen seit Jahren – können wir durch eine Sensibilisierung nachweisen, aber die klinisch relevante Allergie nur durch die Provokationstestung. Das heißt umgekehrt gesprochen: Sie können Menschen haben, die extrem hohe IgE-Werte haben, aber keine klinische Reaktion. Insofern muss man das dabei berücksichtigen und kann daraus auf keinen Fall schließen, dass diese Populationen extrem unterschiedlich waren. Unabhängig von der Statistik sind das ganz normale natürliche Phänomene.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Worm. – Herr Dr. Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Ich wollte auch kurz klarmachen, von welchen Sprüngen wir hier reden. Wir fangen bei der Provokation mit 5 Milligramm an, sind dann aber sehr schnell bei Dosen von 2.000 Milligramm. Man kann sich vorstellen, dass 38 und 46 wirklich überhaupt kein klinischer Unterschied sind. Das ist nichts. Wir reden auch von Patienten, die vielleicht 1.000 Milligramm vertragen. Das ist vollkommen irrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Lange. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Es war nachvollziehbar. Es geht aber auch um die Baseline-Charakteristika vor der Sensibilisierung. Das wurde auch adressiert. Meine Frage war, ob diese Daten, die der EMA vorlagen, auch im Dossier vorliegen, welche Daten das waren. Die würden das belegen, dass das keinen Unterschied gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Valentin, bitte.

Herr Dr. Valentin (Stallergenes): Zunächst bestätigt das Ganze, dass IgE ein Hinweis auf eine Sensibilisierung ist. Das Ganze zeigt auch, der Goldstandard ist tatsächlich die Provokationstestung, wie Frau Professor Worm und Herr Dr. Lange gesagt haben. Wenn ich von relativ niedrigen Werten ausgehe, die in den beiden Gruppen etwas unterschiedlich sind – ich erreiche 1.000 oder 2.000 Milligramm –, ist das absolut valide und zeigt für die Praxis praktisch keinen Unterschied. Das heißt, wir haben hier keine Verzerrung zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Valentin. – Frau Kunz, ob es im Dossier ist, haben wir immer noch nicht herausgefunden.

Frau Dr. Kunz: Frau Preukschat hat auch eine Frage dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich wollte ausführen, dass uns diese Analysen, die der EMA vorlagen, meines Erachtens im Dossier nicht vollumfänglich vorlagen. Wir haben deshalb an dieser Stelle auch nur auf den EPAR und die Schlussfolgerung verwiesen, die die EMA aus diesen Daten gezogen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Es ist dann so, dann liegen die nicht vor. Es wäre schön gewesen, wenn man die hätte. Gut, damit muss man jetzt umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und Frau Reuter. Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Mir geht es um die Einordnung dieser Provokationstestung und Übertragung auf akzidentielle Ereignisse. Wie wir der Nutzenbewertung oder den Daten entnehmen konnten, wurde dieser Zielschwellenwert von 2.000 Milligramm in der Provokationstestung erreicht. Gleichzeitig haben die Kliniker in den Stellungnahmen ausgeführt, dass in 97,5 Prozent der Fälle akzidentell weniger als 15 Milligramm Erdnussprotein auftreten. Das ist mehr als ein Faktor 100. Noch einmal: Die Ergebnisse sind vom IQWiG nicht berücksichtigt worden, unter anderem, weil es Kofaktoren wie zum Beispiel Erkrankungen oder Sport etc. geben könnte. Aber trotzdem: Wie ordnen Sie das ein? Ist es wirklich so, dass man aus diesen 2.000 Milligramm Provokationstestung nichts ableiten kann? Dazu hätte ich gerne noch eine Einschätzung der Kliniker. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Dr. Lange und Frau Dr. Blümchen. Herr Dr. Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Frau Bickel, ich bin mir nicht sicher, wie Sie das verstehen. Vielleicht zur Einordnung: Es gibt schöne Studien, und das ist auch ungefähr das, was Frau Blümchen zeigte, dass eine akzidentelle Exposition gegenüber Produkten, auf denen steht, „kann Spuren von“ enthalten, nicht mehr als 300 Milligramm zu erwarten sind. Es muss schon sehr schlecht kommen, damit diese akzidentelle Exposition mit mehr als 300 Milligramm stattfindet.

Beispiel: In einem Brot zum Beispiel ist eine Nuss eingebacken, mehr als eine Nuss, und die 300 Milligramm sind nicht zu erwarten. Das bedeutet konkret, dass eine Anhebung der Schwelle auf über 300 Milligramm eine extrem wichtige Verbesserung der Lebensqualität und der Sicherheit der Patienten darstellt. Das kann man weiter modulieren und sagen, ein Anheben auf 1.000 Milligramm macht so eine Risikoreduktion, auf 2.000 Milligramm macht so eine Risikoreduktion. Aber für die Patienten bedeutet es, dass sie eventuell auch zur Eisdiele gehen können, dass sie wieder zum Bäcker gehen und Produkte kaufen können, die

in Erdnussöl frittiert sind usw. usf. Das heißt, das ist eine hochrelevante Veränderung des Lebens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Blümchen, bitte.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Das kann ich auch unterschreiben, was Herr Lange gesagt hat. Ich will mich nicht wiederholen. Sie haben nach den Kofaktoren, den Augmentationsfaktoren gefragt. Ja, diese Augmentationsfaktoren gibt es. Das haben wir durch die Nebenwirkungen von Palforzia gelernt, dass Sport zum Beispiel oder auch Schlafentzug etwas sein kann. Dafür gibt es eine Studie, die können Sie sich anschauen. Der Erstautor heißt Dua. Der hat das genau untersucht.

Er hat Patienten provoziert und sie dann in Ruhe gelassen. Dann hat er aber Patienten einen Schlafentzug gegeben und sie noch einmal provoziert oder Sport machen lassen, Laufbandbelastung, und noch einmal provoziert. Dabei sah man, dass Reaktionsschwellen auch nach unten gingen. Aber sie gingen eindeutig nicht so weit nach unten, wenn man einmal eine Schwelle von zum Beispiel Vertragen 2.000 Milligramm, heißt es ja, erreicht hat, dass man dann plötzlich wieder auf 30 Milligramm herunterrutschte. Gerade in den höheren Dosen, das war eine sigmoide Kurve, waren diese Schwankungen bei den Augmentationsfaktoren nicht so stark. Mit 2.000 Milligramm ist schon sehr negativ oder sehr konservativ gerechnet. Wenn diese Patienten 2.000 Milligramm vertragen, haben sie wirklich einen guten Schutz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Blümchen. – Frau Reese, bitte.

Frau Dr. Reese (DGAKI): Ich glaube, dass wir hier unbedingt die Lebensqualität einrechnen müssen und vor allen Dingen die Lebensqualität der Älteren. Wir haben mit den Ein- bis Dreijährigen eine Gruppe, die von den Kofaktoren wahrscheinlich nicht so stark betroffen ist. Die können herumtollen und haben das trotzdem alles vertragen. Kritisch wird es, wenn die Patienten älter werden. Dann beginnt diese große Angst vor den Spuren, weil sie ihre Reaktionen nicht so gut einschätzen können, weil man nicht weiß, ab welcher Menge sie reagieren, es sei denn, wir würden sie einmal im Jahr provozieren.

Das heißt, diese Absenkung der Dosis auf einen Bereich, in dem Spuren eine Rolle spielen, ist das, was die Lebensqualität und damit das Leben dieser Patienten so unheimlich schwierig macht. Die Angst vor den dramatischen Reaktionen, die dramatisch sein können, nicht immer dramatisch sind, aber die Angst davor, die Sorgen im Alltag, das ist das, was das Leben dieser Patienten erschwert. Man muss sagen, die Ein- bis Dreijährigen sind eine sichere Gruppe, bei der man diese Immuntherapie durchführen kann, sie auf ein Level hochdosieren kann, auf dem sie nicht mehr die Gefahr haben, akzidentell exponiert zu werden. Damit ist der Schutz, den wir in einer Gruppe erreichen, die praktisch keine Nebenwirkungen hat, unfassbar groß. Das muss man immer auf die Zukunft sehen, nicht auf die Ein- bis Dreijährigen, sondern das auf die Vierzehn- bis Siebzehnjährigen oder die noch Älteren übertragen. Das ist letztlich der Schutz, den wir hier erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in Richtung Frau Bickel. Frau Bickel, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Bickel: Ich nehme mit, diese 2.000 Milligramm Provokationstestung sehen Sie als hinreichend hoch an, um daraus etwas für die akzidentiellen ableiten zu können. Das habe ich richtig verstanden. Okay, vielen Dank. Sie haben auch noch einmal genickt. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, Frau Professor Worm hat die Hand noch oben. Vielleicht könnten Sie das noch einmal bestätigen, Frau Worm.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Genau, das mache ich sehr gerne. Wir befassen uns schon lange mit Kofaktoren und versuchen, die immer voranzubringen, dass die Ärzte daran denken. Real muss man aber sagen, ja, die haben eine modulierende Wirkung, aber die Bereiche, von denen wir hier sprechen, werden dadurch nicht tangiert. Insofern ist das etwas, was man wissen sollte, das aber für diesen Kontext keine Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Reuter, Herrn Funken, Frau Teupen und Frau Preukschat. Frau Reuter von der KBV, bitte.

Frau Reuter: In den Stellungnahmen wurde ausgeführt, dass häufig weitere Nahrungsmittelallergien vorkommen. Ich möchte gerne nachfragen: Wie häufig kommen weitere Nahrungsmittelallergien vor? Was sind die häufigsten? Wie gut lassen sich die allergischen Reaktionen von denen der Erdnuss abgrenzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer kann das spezifizieren?

Herr Dr. Valentin (Stallergenes): Wir spezifizieren das von unserer Seite aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Funken (Stallergenes): Die Literatur zeigt, dass etwa 60 Prozent der Patienten zusätzliche Nahrungsmittelallergien haben. In der POSEIDON-Studie, die hier zugrunde liegt, waren es sogar 72 Prozent der Patienten, die zusätzliche Nahrungsmittelallergien haben. Das sind vor allen Dingen Allergien auf andere Nüsse, Haselnüsse, Cashewnüsse, teilweise im frühen Kindesalter auch Hühnerei und Erdnuss-Eiweißallergie.

Weil das der Fall ist, kann man den Bogen noch einmal zum Goldstandard schlagen, nämlich der oralen Provokation zum Wirksamkeitsnachweis einer solchen Studie, weil akzidentelle Reaktionen zum Beispiel als Endpunkt nicht sehr aussagekräftig sind, weil es nicht immer eindeutig nachzuweisen ist, ob es tatsächlich die Erdnuss war oder andere Nahrungsmittelallergien. Noch einmal eine klare Bestätigung der oralen Provokation als validem und relevantem Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Funken. – Frau Reuter, bitte.

Frau Reuter: Vielen Dank. Mich interessiert auch die Einschätzung der Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Tatsächlich ist es so, dass eine relevante Zahl an Kindern zusätzlich noch andere Allergien hat. Aber auch das ist etwas, was mit dem Alter zunimmt. Je verängstigter die Patienten sind, umso eher werden vor allen Dingen andere Schalenfrüchte gemieden. Durch die Meidung steigt eher das Risiko, dass Allergien gegen andere Schalenfrüchte entstehen. Das bedeutet, dass es auch da wieder besonders sinnvoll ist, bei den kleinen Kindern früh zu intervenieren, um diese Bürde von den Eltern zu nehmen, damit auch andere Nahrungsmittel rechtzeitig eingeführt werden können, damit nicht weitere Nahrungsmittelallergien entstehen. Insofern: Das gibt es. Das Thema ist nicht irrelevant. Aber es ist zusätzlich ein Grund, möglichst früh etwas zu machen, die Nahrungsmittelallergie früh zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Lange. – Frau Reuter, bitte.

Frau Reuter: Vielleicht noch die Nachfrage an die Kliniker: Wie gut ließe sich eine Reaktion im Alltag abgrenzen? Könnten Sie sagen, ob es möglich ist, zu beurteilen, worauf das Kind reagiert hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Ich bin mir nicht ganz sicher, Frau Reuter, ob ich die Nachfrage verstehe. Tatsächlich ist es so, dass wir anhand der Anamnese erkennen können, worauf der Patient reagiert hat. Wenn ein Patient reagiert, dann befragen wir die Eltern und schauen uns an, was das Kind gegessen hat. Es gibt immer einen klaren zeitlichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme des Nahrungsmittelallergens und der Reaktion. Insofern können wir zum Beispiel unterscheiden, ob es durch das Palforzia passiert ist. Wir gehen davon aus, dass solche Reaktionen innerhalb von 30 Minuten, maximal nach zwei Stunden auftreten. Dann kann man immer sehen, was der Auslöser in diesem Fall war. Es lässt sich anamnestisch für einen

geübten Kliniker fast immer herausfinden, was die Ursache war. Es sei denn, man konsumiert einen Nussmix.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reuter, das ist beantwortet?

Frau Reuter: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Funken hat sich schon zweimal gemeldet. Herr Funken, bitte.

Herr Funken (Stallergenes): Die erste Meldung war noch von vorhin. Aber das ist mittlerweile besprochen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann kommen als nächstes Frau Teupen, Frau Preukschat und Frau Kunz. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir wollten fragen, weil der Begriff „Lebensqualität“ häufig benutzt wurde. Wir haben verstanden, dass es relevanter in der Auswirkung für ältere Kinder und Jugendliche ist. Jetzt aber eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Ihre Rationale, das nicht zu erheben – – Wir haben den PedsQL, den man schon ab zwei Jahren einsetzen kann bzw. auch, weil ich glaube, die Belastung der Eltern in der Zeit besonders groß ist, diesen PedsQL Family Impact Module. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, wieso das schon interessant gewesen wäre, wenn das hier so wesentlich für die Lebensqualität ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Valentin, bitte.

Herr Dr. Valentin (Stallergenes): Ihr Wunsch nach derartigen Daten ist nachvollziehbar. Allerdings kenne ich keine einzige klinische randomisierte Studie im Bereich der Allergologie, die Quality-of-Life-Daten in der hier betrachteten Zielpopulation von Ein- bis Dreijährigen erhoben hat. Alleine dem Umstand Lesen und Beantworten geschuldet, ist es in dem Alterszusammenhang schwierig. Alle Ansätze mit Einbindung der Eltern bergen das Risiko einer Verzerrung. Für unser Produkt ORALAIR, das ist eine andere Indikation, allergische Rhinitis, haben wir derartige Daten erhoben, aber bei Kindern zum Beispiel ab zehn Jahren und über den Verlauf von drei Jahren. Bei Palforzia geht das aus den eben dargelegten Gründen im Rahmen einer RCT leider nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Valentin. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Das nehme ich so hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich möchte gerne einordnen, welche Daten wir für die Bewertung von Palforzia vorliegen haben, was wir wissen und was wir nicht wissen. Wie wir schon in der Anhörung für die Kinder ab vier Jahren ausführlich diskutiert haben, sehen wir als IQWiG den Endpunkt der oralen Provokationstestung als sehr kritisch an. Wir denken, wir haben weiterhin keine sicheren Daten, dass dieser Endpunkt sichere Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos für allergische Reaktionen erlaubt. Wir beziehen uns maßgeblich auf diese Metaanalyse von Derek Chu. Es gibt unseres Wissens in der Literatur seitdem keine neuen Daten, die zeigen, dass sich die Evidenzlage dazu geändert hat. Es wurden hier teils Daten angedeutet, es wurden Modellierungen erwähnt. Diese Daten liegen uns aber für die Nutzenbewertung nicht vor.

Es liegen uns analog zur Situation bei der SVR, bei Hepatitis, beispielsweise auch keine Kohortenstudien vor, die zeigen, dass Patienten mit so einer deutlichen Anhebung der Schwelle in der Provokationstestung langfristig so ein deutlich reduziertes Risiko an allergischen Reaktionen, an schweren systemischen allergischen Reaktionen haben, die zum Beispiel nahe an dem Risiko der Normalbevölkerung liegen. Das wäre eine Situation analog zur SVR bei Hepatitis, eine Surrogatvalidierung basierend auf Kohortenstudien. Auch diese Daten liegen uns nicht vor. Wir ziehen diesen Endpunkt deshalb weiterhin nicht für die Nutzenbewertung heran.

Auch wenn es immer so plausibel klingen mag, dass diese Anhebung der Schwelle eine Auswirkung für die Patienten haben muss, das zeigen die Daten in dieser Form bisher leider nicht. Woran das liegt und ob das an Kofaktoren liegt – das sind wahrscheinlich bei den kleinen Kindern hauptsächlich die Infektionen –, das wissen wir nicht. Auch wir wünschen uns, dass dazu überzeugendere Daten vorliegen würden.

Die Schwierigkeiten mit dem Endpunkt, den wir uns anschauen, die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition von Erdnüssen, sind diskutiert worden. Inwieweit kann man den überhaupt abgrenzen? Wir halten es für sinnvoll, diesen Endpunkt trotz seiner Unsicherheiten als maßgeblichen Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Selbst wenn man dies nicht tun möchte, sollte man doch zumindest sagen, dann schaue ich mir die allergischen Reaktionen insgesamt an; denn für den Patienten ist es letztlich egal, ob er die allergische Reaktion wegen Palforzia oder wegen der Erdnuss erlebt. Er möchte weniger schwere systemische allergische Reaktionen durch das Medikament haben. Dazu haben wir keine Daten.

Wir sehen anders als bei den Erwachsenen nicht diese Nachteile bei den kleinen Kindern. Deshalb haben wir hier keinen geringeren Nutzen abgeleitet. Wir sehen keine statistisch signifikanten Nachteile bei den systemischen allergischen Reaktionen. Wir sehen eine Tendenz für Nachteile bei Abbruch wegen UE. Aber, das ist richtig, deshalb kommen wir hier auch zu dem Urteil Zusatznutzen nicht belegt. Wir sehen, dass die Therapie anscheinend bei diesen kleinen Kindern besser verträglich ist, ob sie aber nützt, bleibt aus unserer Sicht offen.

Nächster Punkt: Daten zur Lebensqualität oder Angstreduktion liegen für die Nutzenbewertung nicht vor. Letzter Punkt: Wir haben keine Daten, dass Palforzia letztlich zu einer Toleranz führt. Auch das wurde heute angedeutet. Diese Daten liegen uns ebenfalls für die Nutzenbewertung nicht vor. Daran möchte ich meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer anschließen: Was ist das Konzept im Verlauf der weiteren Therapie mit Palforzia? Ab wann ist vielleicht eine Toleranz möglich? Ab wann kann die Einnahme von Palforzia in die Einnahme einer Erdnuss übergehen? Ab welchem Alter? Wie stellen Sie sich das vor? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe Herrn Valentin dazu, Herrn Funken, Herrn Dr. Lange und Frau Professor Worm. Herr Valentin, bitte.

Herr Dr. Valentin (Stallergenes): Das war eine ganze Reihe von Punkten. Gehen wir es der Reihe nach an. Zu Ihrem Punkt Lebensqualitätsdaten: Das habe ich ausgeführt. Das geht methodisch nicht, ist schwierig. Dazu kann mein Kollege, Herr Nabhani, nachher noch etwas sagen, wo wir versuchen, in Zusammenarbeit mit den Meinungsbildnern Klarheit zu schaffen.

Zu Ihrem Thema Therapiedauer: Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Der liegt mir sehr am Herzen. Hier ist die Fachinformation ganz klar. Bei Ein- bis Dreijährigen kann über die Behandlungsdauer von zwölf Monaten hinaus keine Empfehlung gegeben werden. Was heißt das konkret? In diesen zwölf Monaten der Therapie, das haben die Kliniker ausgeführt, erreicht der Patient etwa nach sechs Monaten die Erhaltungsdosis von 300 Milligramm. Was das in der Food Challenge genau bedeutet, haben wir hinreichend dargelegt.

Was passiert dann? Das war Ihre Frage. Wie geht es danach weiter? Die Kliniker werden sicher dazu noch etwas zu sagen. Aber meine Lesart ist, dass dann das behandelnde Zentrum, sprich: nach diesem einem Jahr, mit den Eltern überlegt, ob jetzt der richtige Zeitpunkt gekommen ist – das hat Herr Lange auch angedeutet –, auf Erdnussprotein in die Nahrung zu wechseln. Das heißt wie in der Fachinformation festgehalten, Palforzia ist keine Dauertherapie, gerade bei Kleinkindern nicht. Es ist eine sichere Brücke, um bildlich zu bleiben, um aus der Angst der akzidentiellen Alimentation herauszukommen zum Thema normales Leben. Das ist das. – Jetzt möchte ich, wenn das passt, gerne an meinen Kollegen, Herrn Nabhani, weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Herr Funken hat sich auch noch gemeldet. Machen wir zuerst Herrn Nabhani, dann Herrn Funken, Herrn Lange und Frau Professor Worm. Wir müssen

etwas auf die Zeit schauen, weil wir eigentlich jetzt schon bei der nächsten Anhörung wären. Bitte schön.

Herr Dr. Nabhani (Stallergenes): Ich möchte gerne auf die doppelblinde placebokontrollierte Food Challenge eingehen. Vorab möchte ich gerne festhalten: Es ist ein Instrument, das im Zeitraum von 40 Jahren entwickelt worden ist. Es ist ein Instrument, das nicht nur in der Medical Community anerkannt ist, sondern auch von regulatorischen Behörden wie zum Beispiel der EMA und der FDA.

Dieses Instrument sagt uns im Grunde genommen, welche Toleranzschwelle diese Kinder erreichen können. Das heißt, die Toleranz, die Erhöhung der Toleranzschwelle ist sehr wohl belegt, denn diese zeigt, dass Kinder im Alltag einen ausreichenden Sicherheitsabstand haben, die der potenziell kleineren Mengen von 100 Milligramm oder auch 15 Milligramm, die auch lebensbedrohende Symptomatiken ausschließen können. Das einmal dazu.

Zweiter Punkt, Quality of Life: Mein Kollege, Herr Valentin, hat richtigerweise gesagt, dass wir vonseiten des pU eine europaweite Datenerhebung planen. Wir wollen ein EU-Register aufsetzen. Dazu sind wir gerade mit Klinikern im Gespräch. Dazu wird ... (akustisch unverständlich) im Juni dieses Jahres stattfinden, sodass wir eruieren können, wie wir diese offenen Daten erheben können, wenn es um Quality of Life geht, wenn es um Langzeitdaten geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Funke, dann Herr Dr. Lange, Frau Professor Worm und Frau Dr. Blümchen.

Herr Funken (Stallergenes): Zu den Endpunkten: Den enormen Sicherheitspuffer hat mein Kollege erwähnt. Noch einmal kurz zur Erfassung allergischer Reaktionen als Endpunkt: Herr Dr. Lange hat gesagt, natürlich kann ich im Rahmen einer klinischen Studie eine allergische Reaktion zuordnen, ob es im Zusammenhang mit Palforzia war oder nicht. Wenn ich aber keinen zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels habe, weiß ich immer noch nicht, ob eine allergische Reaktion bei einem Polyallergiker durch Erdnuss oder durch andere Allergene verursacht wurde. Deshalb halten wir diesen Endpunkt für nicht geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Lange, Frau Professor Worm und Frau Dr. Blümchen.

Herr Dr. Lange (GPA): Frau Preukschat, ich weiß nicht, ob das nicht verständlich war. Diese Provokationen sind das, was weltweit zur Effektivitätsbeurteilung von Nahrungsmittelallergiestudien durchgeführt wird, was weltweit anerkannt ist. Es ist mit den Studiengrößen, die wir zur Verfügung haben kaum möglich, valide Daten zu bekommen. Es ist klar, dass am Anfang der Therapie mehr Nebenwirkungen auftreten. Wenn die Therapie aber einmal durchgeführt wurde, dann ist der Nutzen da. Wenn wir einjährige Studien haben, dann haben wir am Anfang eher Nebenwirkungen, und die akzidentellen Reaktionen sind nicht so häufig, wie man sich das bei allen Patienten vorstellt. Im Durchschnitt reagieren die Patienten nicht mehrmals pro Jahr.

Das heißt, um eine Studie, die das tatsächlich zeigt, durchzuführen, bräuchten wir eine Studie über viele Jahre mit einem sehr großen Kollektiv. Es ist nicht zu erwarten, dass das im Rahmen einer solchen Phase-III-Studie tatsächlich festzustellen ist. Ich möchte noch einmal besonders darauf hinweisen, dass es einen dramatischen Unterschied für die Familien darstellt, wenn sie sich im Alltag anders verhalten können. Ich weiß nicht, ob Sie sich das vorstellen können, aber das ist wirklich ein unfassbarer Unterschied, die Chance, die Erdnussallergie zu verlieren, und das ist das, was Frau Reese die ganze Zeit sagt, für das Gesundheitssystem, für die Zukunft keine Erdnussallergiker zu haben, die mit Anaphylaxien auf den Intensivstationen versorgt werden, weil sie früh ordentlich therapiert worden sind. Das ist ein relevanter Unterschied, den wir mit Sicherheit in 20 Jahren retrospektiv berechnen können, aber heute nicht prospektiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Lange. – Frau Professor Worm.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich wollte auch zur Provokationstestung und der besonderen Bedeutung bei der Nahrungsmittelallergie Stellung nehmen. Sie alle kennen Pollenallergien, und da machen wir die Studien, die Leute dürfen trotzdem nach draußen gehen und Pollen exponieren und dann messen wir die Symptome und die Medikation. Aus ethischen Gründen verbietet sich das bei einer Nahrungsmittelallergie, weil der Patient oder die Patientin potenziell daran sterben kann. Insofern haben wir hier aufgrund der besonderen Situation eine Besonderheit, die es zu berücksichtigen gilt und die es unmöglich macht, ein klassisches Studiensetting zu wählen. Deshalb hat man hier die Provokation A und B. Es ist so, dass wenn wir zum Beispiel Patienten bei uns provozieren, die nicht reagieren, dann gehen die nach Hause, dürfen alles essen. Ich habe in 30 Jahren noch nie einen Patienten gesehen, der zurückgekommen ist und gesagt hat, ich habe aber doch eine Allergie. Die Provokationstestung im Bereich der Nahrungsmittelallergie ist ein klinisches Instrument. Ja, es hat Limitationen, aber aufgrund der besonderen Situation, glaube ich, ist es legitim, das hier zu verwenden, unabhängig davon, dass das auch in anderen Ländern der Standard ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Worm. – Frau Dr. Blümchen, bitte.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Ich wollte darauf eingehen, was es heißt, eine Studie zu kreieren, in der man akzidentelle Reaktionen als Endpunkt hat. Das könnte man versuchen. Dazu braucht es eine Anzahl von Patienten, die man sicherlich nicht in einer Phase-III-Studie, wie Herr Lange meinte, akquirieren kann. Wir haben das in der eigenen Studie versucht. Das können Sie gerne zur Oralimmuntherapie bei Erdnussallergikern nachlesen. Es waren 60 Patienten eingeschlossen. Wir konnten zeigen, dass am Anfang in der Aufdosierungsphase eine akzidentelle Reaktion noch in der Verum-Gruppe und Placebo-Gruppe passierten. Aber sobald sie in der Erhaltungsphase waren, haben die in der Verum-Gruppe versus der Placebo-Gruppe deutlich abgenommen.

Es gibt eine andere Studie, die das Gleiche zeigen konnte, zwar nicht mit dem Produkt, das wir heute hier besprechen, aber auch orale Immuntherapie bei Erdnussallergie. Chinthrajah heißt der Erstautor davon. Die konnten, wenn Sie sich die Supplements ansehen, es steht in den Supplements, Gleiches zeigen. Das sind akzidentelle Reaktionen in Bezug auf Erdnuss. Man muss das immer unterscheiden, Erdnuss-akzidentelle Reaktionen und akzidentelle zu Haselnuss, Walnuss, Cashew oder so. Aber was die Erdnuss-akzidentellen Reaktionen anging, auch da konnte man im Gegensatz zu Placebo eine Verringerung sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Blümchen. – Frau Preukschat, okay? – Okay, danke. Frau Kunz noch als letzte Fragestellerin.

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch drei Fragen, die für uns wichtig sind, um das einzuordnen, zum einen zu der Verträglichkeit: Uns ist aufgefallen, dass in der Studie 005 deutlich mehr Patienten eingeschlossen waren, deren Allergie weniger stark ausgeprägt ist als im Vergleich zu der Nutzenbewertung für die älteren Patienten. In der Nutzenbewertung für die älteren Patienten wurde in der mündlichen Anhörung darauf hingewiesen, dass die Patienten, bei denen die Allergie weniger ausgeprägt ist, meistens ohne große Nebenwirkungen durch die Studie durchraschen. Wir haben uns gefragt, ob die proklamierte bessere Verträglichkeit darauf zurückzuführen ist, dass die Patienten eine weniger stark ausgeprägte Allergie hatten. In der ersten Nutzenbewertung war das ungünstige Nebenwirkungsprofil auf die Studie 003 zurückzuführen, in der die Patienten eine deutlich stärker ausgeprägte Allergie hatten. Könnten Sie dazu bitte noch einmal ausführen? Dann habe ich noch zwei weitere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Herrn Lange und Frau Blümchen dazu. Herr Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Tatsächlich reagieren kleine Kinder weniger dramatisch. Die Reaktionsschwere nimmt mit dem Alter zu. Genau das ist der Vorteil für die Therapie bei den

kleinen Kindern, weil die eventuell noch nicht so dramatisch schwer reagieren, weil der Organismus auf allergische Reaktionen anders reagiert. Deshalb haben wir bei diesen Kindern eine größere Chance, nebenwirkungsarm durchzukommen, und es gibt nicht so viele Kinder, die so schwer reagieren wie Jugendliche. Das wurde in vielen Studien gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Blümchen, bitte.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Genau das, was Herr Lange gesagt hat: Sie finden in diesem Altersspektrum keine Patienten, die plötzlich ein IgE von größer 100 haben zum Beispiel, oder nur sehr selten, sondern es gibt eine Studie, die zeigt, wo der inflection point ist, wo plötzlich das IgE dramatisch zunimmt. Das haben wir übrigens auch aus dieser ARCO05-Studie gelernt. Es scheint bei vier Jahren zu liegen. Deshalb sind diese Patienten, die eingeschlossen wurden, da haben Sie recht, milder betroffen. Aber es sind die typischen Patienten, die wir in dem Alter sehen und die wir genau deshalb behandeln wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. Das beantwortet meine Frage. Ich habe eine Frage zur Auswertung der maximalen Symptomschwere in allen getesteten Dosen. In der Nutzenbewertung steht, dass die fehlenden Werte durch die Werte der Screening-Food-Challenge ersetzt wurden. Meine Frage ist: In der Screening-Challenge wurden ganz andere Dosen eingesetzt. Was ist denn mit den Dosen, die nicht in der Screening-Challenge eingesetzt wurden? Wie wurden die ersetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Funken, bitte.

Herr Funken (Stallergenes): Hier wurde eine Imputationsmethode gewählt, zugegebenermaßen eine sehr konservative. Aber weil es so eine konservative Imputationsmethode ist, haben wir uns entschlossen, dass wir das so machen, um möglichst wenig Verzerrung hineinzubekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Worm, bitte.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich möchte das unterstützen. Bei Studien nimmt man diesen Wert, der ist aber an sich für die Auswertung eher negativ, weil er der Basiswert ist. Insofern würde ich das hier als nicht relevant einstufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Worm. – Frau Kunz, bitte.

Frau Dr. Kunz: Ich habe das so verstanden, dass für die Werte ab 600 Milligramm, die in der Screening-Challenge nicht eingesetzt wurden, dann der schlechteste Wert aus der Screening-Challenge eingesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay.

Frau Dr. Kunz: Meine letzte Frage geht in die Richtung, die wir gerade besprochen haben, die Dauer der Therapie für die Ein- bis Dreijährigen. Wie ist das im klinischen Alltag? Die Patienten haben das ein Jahr lang eingenommen, und danach wird es nicht mehr weiter eingenommen oder wird es weiter eingenommen? Es gibt im Alltag keine Challenge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Worm und Frau Dr. Blümchen.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Es ist so, das wurde vorhin gesagt, dass das eine Art Brücke ist. Man kann durch das Erreichen der Menge, 1.000 Milligramm oder 300 Milligramm, dann aufsteigend, Produkte identifizieren, die man im Alltag zuführen kann. Das ist wieder der Vorteil bei der Nahrungsmittelallergie, dass uns letztlich die Nahrungsmittel umgeben. Es geht nur darum, die Patienten durch die kontrollierte Einführung aus dieser vulnerablen Phase herauszuführen, das Immunsystem letztlich auszutricksen. Dann ist das Ziel durch die Beratung, dass die Patienten oder die Eltern das im Alltag einführen, sodass irgendwann erreicht ist, dass man eine natürliche Zufuhr hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Blümchen und Herr Lange.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsmedizin Frankfurt): Ich wollte nur aus dem Alltag berichten: Wir bieten diese Therapie vielen Patienten an, das haben Sie gehört. 700 Patienten werden damit in Deutschland schon therapiert. Wir stellen die Patienten nach ein bis zwei Jahren Palforzia-Therapie auf ein Erdnuss-Äquivalent um. Die Patienten erreichen ihre erhöhte Reaktionsschwelle, sagen wir einmal, und stellen sie dann auf das Äquivalent von 300 Milligramm Erdnussprotein in Form zum Beispiel von Erdnussbutter oder Erdnussflips um. Das funktioniert sehr gut. Diese Daten gibt es auch. Wenn man mit der Therapie zum Beispiel nach zwei Jahren aufhört – – Das ist auch von dieser Dame Chinthrajah gezeigt worden, dass bei den meisten der Erdnussallergiker, die ihre Toleranzschwelle erhöht haben, die Toleranzschwelle wieder langsam heruntergeht. Wenn man eine orale Food-Challenge nach zwei Jahren und dann einen Stopp der Therapie macht, dann geht es bei vielen herunter. Einige halten es. Das sind genau die, bei denen wir denken, da können wir eine Remission haben. Aber bei vielen muss es weiter therapiert werden. In dem Sinne, ja, sie müssen weiter Erdnusskontakt haben. Das machen wir aber dann mit realen Erdnussprodukten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lange.

Herr Dr. Lange (GPA): Dazu kann ich nichts mehr ergänzen. Es ist so, dass wir es umstellen. Das ist allgemeiner Usus, damit die Therapie weiter durchgeführt wird. Es hilft uns, dahin zu kommen, wo wir hinwollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage Frau Kunz: Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Ja, die Frage ist beantwortet. Ich habe noch eine wichtige Frage für die Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber bitte Gas geben.

Frau Dr. Kunz: Das ist die letzte Frage. Sie geht an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Studie mussten Kinder, die in der initialen Dosisesskalationsstufe moderate bis schwere Symptome entwickelten, die Studie abbrechen. Können Sie sagen, wie viele Kinder das waren? Sind das die Kinder, die unter „Therapieabbruch“ stehen? Bei „Studienabbruch“ ist keine Angabe. Können Sie sagen, wie viele Kinder das waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Dr. Valentin (Stallergenes): Wir können noch einmal darauf hinweisen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der UE-Rate zwischen Vero und Placebo gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Worm, bitte.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich kann die Frage leider nicht beantworten, Ihnen aber sagen, was es in der praktischen Konsequenz bedeutet. Bei klinischen Studien im Rahmen der Immuntherapie, bei Auftreten systemischer Reaktionen, wertet man das immer als Abbruch. Am Ende aber, wenn das Präparat in der klinischen Versorgung ist, ist es so: Wenn Reaktionen auftreten, deshalb gibt es uns Allergologen, dann reduzieren wir die Dosis. Das können Sie bei gängigen Immuntherapiepräparaten, die auf dem Markt sind, nachlesen. Da geht man auf die Hälfte oder ein Zehntel zurück, weil das ganz normal ist. Insbesondere bei Patienten und Patientinnen, die sehr stark sensibilisiert sind, das Immunsystem ist sehr fein getunt, wenn Sie etwas drüber gehen, dann bekommen Sie eine systemische Reaktion. Insofern würde ich die Zahl als wichtig, aber in der klinischen Konsequenz, in der Praxis als nicht so bedeutsam einstufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, wir bekommen die Zahl nicht. Merken Sie es?

Frau Dr. Kunz: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich gebe Herrn Valentin die Möglichkeit, zusammenzufassen.

Herr Dr. Valentin (Stallergenes): Danke schön. Ganz kurz und knapp: Gerne fasse ich abschließend aus unserer Sicht kurz zusammen und gehe auf die Punkte im Vergleich zum Erstverfahren ein, hier ging es um vier bis siebzehn. Jetzt bei den Kleinkindern von eins bis drei haben wir dieses besondere Zeitfenster. Wir sind ausführlich darauf eingegangen, wie gut es ist, diese vulnerable Gruppe aus dieser misslichen Lage herauszuführen. Zum einen ist die Wirksamkeit im Vergleich zu den Vier- bis Siebzehnjährigen erhöht – das war Teil der Diskussion –, das heißt, bessere Response, höhere erreichte Toleranzschwelle.

Wir haben über das Risikomodell gesprochen, was das hinsichtlich der akzidentiellen Alimentation mit dieser Toleranzschwelle von 1.000 Milligramm bedeutet. Das heißt, nach der Therapie, nach diesem einem Jahr, sind also 91 Prozent der Patienten geschützt. Das war auch intensive Diskussion. Wenn es um die Endpunktkategorie Nebenwirkungen geht, sind wir substanzial besser, als bei den Vier- bis Siebzehnjährigen. Hier gab es noch signifikante Nachteile, unter anderem bei schwerwiegenden allergischen Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen, die damals zu Ungunsten von Palforzia in die Bewertung eingingen.

Insgesamt sehen wir daher gerade vor dem Hintergrund, dass wir hier geklärt haben, dass Palforzia keine lebenslange Therapie für die Kinder von einem bis drei Jahren mit Erdnussallergie ist, einen Zusatznutzen für Palforzia. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens, die klinischen Experten und die Fragestellerinnen und Fragesteller. Damit beende ich diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute vorgetragen wurde. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr