

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff: Erdnussprotein (D-666)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 21. Februar 2022

von 10:00 Uhr bis 11:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH:**

Frau Abbenhaus
Herr Dr. Zeitler
Herr Prof. Dr. Schönermark
Herr Dr. Hantke

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Hamelmann
Frau Prof. Dr. Worm

Angemeldete Teilnehmende für das **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Beyer

Angemeldeter Teilnehmender für das **Elbe Klinikum Buxtehude:**

Herr Dr. Kleinheinz

Angemeldeter Teilnehmender für den **Ärzteverband deutscher Allergologen e. V. (AeDA):**

Herr Prof. Dr. Klimek

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA):**

Herr Dr. Lange

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

Herr Holweg
Herr Dütting

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Herr Hoppe

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stellergenes GmbH:**

Herr Dr. Valentin
Frau Dr. Kreuzberger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Ederle
Herr Tossmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ALK-Abelló Arzneimittel GmbH:**

Herr Prof. Dr. Wüstenberg
Frau Dr. Mette

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder Anhörungstag, erste Anhörung nach § 35 a, Erdnussprotein zur Behandlung von Erdnussallergien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 17 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Aimmune Therapeutics Germany GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH, Stellergenes GmbH, GlaxoSmithKline und ALK-Arzneimittel GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, also die DGAKI, die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA, Frau Professor Beyer von der Charité Berlin als Studienärztin und Frau Privatdozentin Dr. Blümchen vom Universitätsklinikum Frankfurt, die auch Studienärztin war, Herr Dr. Andreas Kleinheinz vom Elbe Klinikum Buxtehude, von den Verbänden der Ärztesverband Deutscher Allergologen e. V., hier Herr Professor Dr. Klimek, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Übung folgend die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH müssten zugeschaltet sein Frau Abbenhaus, Herr Dr. Zeitler, Herr Prof. Schönermark, Herr Dr. Hantke, für die DGAKI Herr Professor Hamelmann und Frau Professor Worm, für die Charité Frau Professor Beyer, aus Frankfurt Frau Dr. Blümchen, für Buxtehude Herr Dr. Kleinheinz, für die AeDA Herr Professor Klimek – Fragezeichen, er fehlt noch –, für die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin Herr Dr. Lange – Fragezeichen –, für Novartis Herr Holweg und Herr Dütting, für Stellergenes Herr Dr. Valentin und Frau Dr. Kreuzberger, für Glaxo Frau Dr. Ederle und Herr Tossman – Fragezeichen –, für ALK-Abelló Arzneimittel Herr Professor Wüstenberg und Frau Dr. Mette, für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Hoppe sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Aha, wir haben jetzt Herrn Klimek und Herrn Tossman dabei; okay.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, insbesondere bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG, aber auch auf den Wirkstoff insgesamt einzugehen und dann würden wir in die übliche Frage- und Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Frau Abbenhaus, Sie haben das Wort.

Frau Abbenhaus (Aimmune Therapeutics): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung unseres Produkts Palforzia, dem einzigen bisher von EMA, FDA und Swissmedic zugelassenen Produkt bei Erdnussallergie. Seitens Aimmune sind mit mir vertreten Herr Dr. Zeitler, verantwortlich für Medizin und Market Access, Herr Professor Schönermark und Herr Dr. Hantke vonseiten der SKC Beratungsgesellschaft, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt haben, und mein Name ist Kim Abbenhaus, ich bin Geschäftsführerin für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Die Erdnussallergie, um die es heute geht, ist bei Kindern und Jugendlichen die häufigste Ursache für nahrungsbedingte Anaphylaxie; leider bleibt diese bei 80 Prozent der Betroffenen bestehen. Wir sehen in Studien, dass selbst bei strikter Vermeidung ein versehentlicher Kontakt mit Erdnussallergien nicht ausgeschlossen werden kann und bereits kleinste Mengen eine allergische Reaktion auslösen. Als Folge führt die Erdnussallergie für ganze Familien zu starken Einschränkungen. Zum Beispiel fühlen sich drei Viertel aller Betroffenen entsprechend isoliert.

Aus dieser Situation heraus entstand ein Produkt von Patienten für Patienten. Es haben sich nämlich vor gut zehn Jahren Patientenvertreter mit Behörden und Wissenschaft zusammengetan, um endlich eine Lösung in Form einer wirksamen standardisierten Therapie zu entwickeln. Erst nachdem bei einer gegründeten Forschungsgruppe vielversprechende Ergebnisse sichtbar wurden, wurde im Jahr 2015 die heutige Firma Aimmune Therapeutics gegründet, um ganz klar den Wirkstoff AR101 zur Marktreife zu begleiten und schlussendlich für Patienten weltweit zur Verfügung zu stellen. Diese Wurzeln in einer Patienteninitiative merken wir bei Aimmune jeden einzelnen Tag, und genau deshalb sind wir so unglaublich stolz, dass wir nun zum ersten Mal überhaupt auf Basis evidenzbasierter Medizin eine Therapieoption für Erdnussallergiker anbieten können.

In einem aufwendigen und dem weltweit größten Studienprogramm zur Erdnussallergie konnten wir die Evidenz erbringen, dass die Therapie mit Palforzia durch die Erhöhung des Stellenwerts der Reaktion auf Erdnussprotein sehr wirksam ist und das bei zumeist milden bis moderaten Nebenwirkungen. Dies wurde bereits letzten Sommer im Konsens aller Fachgesellschaften in der neuen S2K-Leitlinie Nahrungsmittelallergie so bestätigt. Wir wollen Kindern und Jugendlichen mit einer bestätigten Erdnussallergie im Alter von vier bis 17 Jahren einen proaktiven Ansatz bieten, um das Risiko und die Schwere einer allergischen Reaktion bei einer unbeabsichtigten Exposition gegenüber Erdnussprotein zu reduzieren.

Wenn wir einmal genauer hinschauen: Unsere doppelblinden placebokontrollierten internationalen Studien ARTEMIS und PALISADE zeigen klar auf, dass der Nutzen der Therapie mit Palforzia dem Risiko überwiegt, und entsprechend sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Palforzia. Der primäre Endpunkt, das Erreichen einer Reaktionsschwelle von 600 bzw. 1.000 mg, der mittels doppelblind placebokontrollierter Food Challenge erhoben wurde, wurde vor Beginn der Studien abgestimmt, und zwar mit den Zulassungsbehörden EMA und FDA, aber auch mit dem Paul-Ehrlich-Institut als Rapporteur der Zulassungsstudie ARTEMIS. Es steht auch im Einklang mit den gültigen Leitlinien zu klinischen Studien bei oraler Immuntherapie. Auch in den letzten Wochen haben in anderen Ländern wie in England das NICE oder in Frankreich das HAS in ihren Bewertungen den Endpunkt der Studien als patientenrelevant bestätigt.

Wenn ich mich an die Beratungsgespräche mit dem G-BA zurückerinnere, dann wurde uns auch dort bestätigt, dass eine Reduktion der Symptomschwere oder eine Symptombefreiheit nach Einnahme einer Provokationsdosis patientenrelevant sei. Entsprechend können Sie sich vorstellen, dass wir über die Einschätzung des IQWiG zur Bewertung des primären Endpunktes mittels der doppelblinden placebokontrollierten Food Challenge überrascht waren; denn genau anhand dieser Food Challenge zeigt sich doch, dass 58 Prozent der Patienten in der europäischen ARTEMIS-Studie zum Studienende 1.000 mg Erdnussprotein vertragen konnten – im Vergleich dazu in der Placebogruppe 2 Prozent. 1.000 mg Erdnussprotein entsprechen circa vier Erdnusskernen. Damit haben diese Kinder, die zu Beginn der Studie im Median 10 mg Erdnussprotein vertragen haben, hinterher die circa 100-fache Menge vertragen und damit auch ein Vielfaches der durchschnittlich zu erwartenden Erdnussproteinmenge bei einer ungewollten Exposition. Mit diesem deutlich ausgeprägten Sicherheitspuffer ist auch der Einfluss eventueller Kofaktoren entsprechend berücksichtigt.

In der Verlängerungsstudie, die wir im Dossier angeboten haben, zeigen wir, dass 80,8 Prozent der Palforzia-Patienten nach zwei Jahren bereits 2.000 mg ohne dosislimitierende Faktoren tolerieren, also von einer anhaltenden Therapie zusätzlich profitieren. Außerdem sinkt durch die Behandlung mit Palforzia die mittels doppelblind placebokontrollierter Food Challenge erhobene Symptomschwere nach Erdnusskontakt nicht nur grundsätzlich, sondern auch spezifisch in allen erhobenen Organklassen. Dabei sollten wir berücksichtigen, dass 98 Prozent der Nebenwirkungen, die wir in der ARTEMIS-Studie gesehen haben, mild oder moderat und damit gut handhabbar waren. Außerdem nahm die Anzahl der Nebenwirkungen im Verlauf der Behandlung entsprechend ab.

Abschließend möchte ich noch darauf hinweisen, dass Erdnuss nicht gleich Erdnuss ist. Palforzia ist eben nicht einfach nur ein Erdnusspulver, sondern ein standardisiertes qualitätskontrolliertes Medikament. Das bedeutet, dass alle Allergene immer in einer vergleichbaren Menge und Potenz enthalten sind und mögliche schädliche Bestandteile natürlicher Erdnüsse wie zum Beispiel das stark lebertoxische Aflatoxin B genauestens kontrolliert und entsprechend der Vorgaben für Arzneimittel geprüft sind.

Zusammengefasst sind wir überzeugt, dass der Nutzen einer Behandlung mit Palforzia das Risiko deutlich überwiegt und damit erdnussallergischen Kindern und Jugendlichen hilft, das Risiko und die Schwere einer allergischen Reaktion bei einer unbeabsichtigten Exposition gegenüber Erdnussprotein zu reduzieren. Unser Ziel ist es, heute mit Ihnen alle offenen Fragen zu erörtern und Sie damit vom Nutzen Palforzias zu überzeugen, damit wir gemäß unseren Firmenwurzeln möglichst schnell betroffenen Kindern und Jugendlichen mit Erdnussallergie helfen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Abbenhaus, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wie schätzen Sie den Stellenwert der Desensibilisierung mit Erdnussprotein ein? Anknüpfend an das, was Frau Abbenhaus gesagt hat: Wie schätzen Sie die Nachhaltigkeit der Behandlung ein? Gibt es Erkenntnisse, über welchen Zeitraum nach erfolgreicher Beendigung der Desensibilisierung mit Erdnussprotein eine für die Allergiker und Allergikerinnen schützende Wirkung bei versehentlicher Exposition eintritt, bezogen auf unerwünschte allergische Reaktionen? Dann würde mich noch interessieren, wie der Stellenwert der Behandlung eingeschätzt wird, möglicherweise bezogen auf unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit der Allergieschwere. Also: Gibt es Unterschiede bezogen auf hochallergische versus weniger stark allergische Kinder und Jugendliche? Vielleicht könnten Sie dazu ein paar Takte sagen. – Ich stelle jetzt nur noch für das Protokoll fest, dass Herr Dr. Lange vom GPA seit 10:08 Uhr zugeschaltet ist. – Wer möchte dazu etwas sagen? Bitte im Chat melden. Frau Beyer, bitte.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Ganz herzlichen Dank für die Frage. Das sind genau die Dinge, die wir uns auch fragen. Wir als Klinikerinnen und Kliniker und insbesondere Ärztinnen und Ärzte, die bereits Erfahrungen mit der oralen Immuntherapie haben, können sagen, dass es wirklich ein Zusatznutzen für den Patienten ist. Die Schwellenwerterhöhung ist klinisch relevant, weil wir ungefähr wissen, welche Mengen akzidentelle allergische Reaktionen auslösen und die Patienten durch diese Schwellenwerterhöhung wirklich einen Mehrwert haben. Wenn Sie fragen, wie lange dieser Nutzen bestehen bleibt, so muss man darauf hinweisen, dass wir auch den wenigen Patienten, die eine natürliche Toleranz entwickeln, empfehlen, weiterhin regelmäßig Erdnussprodukte zu essen. So kann man davon ausgehen, dass Patienten, die eine Therapie zum Beispiel über drei bis fünf Jahre durchgeführt haben und eine deutliche Erhöhung des Schwellenwerts zeigen, gegebenenfalls langfristig – – Wenn wir sagen, sie haben ihre Schwellenwerterhöhung oder einige werden wirklich klinisch tolerant, das heißt, sie erreichen die Höchstdosis, dann würde man auch diesen Patienten empfehlen, danach weiterhin regelmäßig Erdnussprodukte zu essen, genau wie den Patienten, die eine natürliche Toleranz haben.

Wir haben diese Erfahrung bereits. Wie Frau Abbenhaus sagte, läuft die Forschung zur oralen Immuntherapie seit vielen Jahren. Wir haben Patienten, die bereits auf Produkte, selbstgemachte Produkte, in Forschungen lange Zeit orale Immuntherapie haben und heute glücklich drei- bis fünf- bis siebenmal pro Woche Erdnussprodukte zu sich nehmen, um diese erreichte Toleranz aufrechtzuerhalten. – Die letzte Frage habe ich ehrlicherweise vergessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die letzte Frage war: Gibt es einen Unterschied bei hochallergischen oder weniger stark allergischen Kindern und Jugendlichen?

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Auch das ist eine exzellente Frage. Hier muss man ganz klar sagen: Was die Firma gewagt hat, ist, an die hochallergischen Patienten heranzugehen, und

gerade diese in die Studie einzuschließen. In anderen Untersuchungen konnte man feststellen, dass die Patienten, die vielleicht bereits am Beginn etwas höhere Schwellen haben oder nicht so stark reagieren, Patienten sind, die durch die Therapie mehr oder weniger – wie wir das als Kliniker nennen – ohne große Nebenwirkungen durchrauschen. Ja, ich denke, es ist auf jeden Fall für Patienten, die nicht so eine starke Allergie haben, die aber trotzdem akzidentell auch stärker reagieren können, hilfreich. Die Firma konnte durch das Produkt zeigen, dass es gerade bei Patienten wirkt, die hochallergisch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Beyer. – Jetzt habe ich Frau Dr. Blümchen, Herrn Dr. Lange und Herrn Professor Hamelmann. – Bitte schön, Frau Blümchen.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsklinikum Frankfurt): Guten Morgen! Ich möchte Frau Beyer in der Aussage unterstützen. Sie müssen sich vorstellen, dass es für Erdnussallergiker nicht darum geht – das war auch eine Sache, die das IQWiG ja angemerkt hat –, dass sie irgendwann Erdnüsse essen können. Das Ziel dieser Patienten ist etwas ganz anderes. Das Ziel ist, dass sie vor akzidentellen Reaktionen, also vor versehentlichem Genuss von Erdnuss mit anschließender allergischer Reaktion geschützt sind. Wir wissen, dass im Median der Erdnussallergiker etwa bei 125 mg Erdnussprotein reagiert; das konnte eine französische Studie zeigen. Wenn man überlegt, wenn sich die Reaktionsschwelle nach einem Jahr Therapie etwa auf 1.000 mg anhebt, dann ist das für einen Großteil dieser Patienten ein großer Erfolg.

Das Ziel der Patienten, das sagen sie auch immer, ist nicht, Erdnüsse zu essen, weil sie Erdnüsse nicht mögen, sie wollen Erdnüsse nicht frei essen, sondern sie wollen einfach nur vor diesen akzidentellen Reaktionen geschützt werden. Dadurch werden sie mutiger. Sie müssen sich vorstellen: Bei jedem Bissen Essen, das die Patienten zu sich nehmen, egal, ob es im Restaurant ist, bei der Oma, in der Eisdiele, ist immer diese Angst dabei, dass Patienten eine allergische Reaktion haben können, und diese Angst zu minimieren, ist das Ziel der Patienten und auch unser Ziel als Ärzte. Deshalb denken wir, dass der Endpunkt mit dieser validierten Maßnahme der doppelblinden placebokontrollierten Food Challenge sehr wertvoll und aussagekräftig ist. Wir konnten einmal bei den Hochallergikern, aber auch in einer eigenen Studie zeigen, dass es selbst bei nicht hochallergischen erdnussallergischen Patienten zu einer Schwellenwerterhöhung kommt, sodass sie zum Beispiel komplett tolerant werden, also die höchste Dosis der Provokation erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Blümchen. – Herr Dr. Lange, dann Herr Professor Hamelmann, Frau Bickel, KBV. – Herr Dr. Lange. – Sie müssen sich entmuten.

Herr Dr. Lange (GPA): Funktioniert es jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Lange (GPA): Gut, okay. Entschuldigung. Ich bin mit Telefon und Computer verbunden; deshalb ist es etwas schwierig. – Also, was ich zu den beiden noch ergänzen wollte: Ich stimme allem zu, was Frau Beyer und Frau Blümchen gesagt haben. Was ich zum Verständnis ganz wichtig finde, ist, dass Erdnussallergie genauso wie Asthma und viele andere Erkrankungen ganz unterschiedliche Schweregrade haben kann. Das heißt, wir haben Patienten, die wenig betroffen und nicht so ängstlich sind und wenige Reaktionen haben. Aber wir haben auch Patienten, die sehr schwer betroffen sind, die auf leichte Expositionen schwer reagieren und deshalb eine sehr schlechte Lebensqualität haben. Wichtig für uns ist, dass wir mit Palforzia ein Medikament haben, das gerade die schwerbetroffenen Patienten behandeln kann und uns zum ersten Mal eine Möglichkeit gibt, Patienten, bei denen es nicht reicht, zu sagen, meiden und Notfallset mitführen, sondern die häufig betroffen und eingeschränkt sind, zu therapieren und ihnen eine Therapieoption bringen zu können. Deshalb sind wir sehr froh über die Möglichkeit, die wir jetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Lange. – Herr Professor Hamelmann, dann Frau Bickel, erste Frage KBV. – Herr Professor Hamelmann.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (DGAKI): Es tut mir leid, ich habe auch technische Probleme. – Vielen Dank für die Möglichkeit, uns hier einzubringen. Ich spreche heute einmal als Kinderarzt, Allergologe, zum anderen als Vizepräsident der DGAKI zu Ihnen. Wir sind sehr glücklich, dass es dieses neue Medikament zumindest am Horizont verfügbar gibt. Ich möchte noch einmal kurz den Blick schärfen, worum es heute eigentlich geht. Es geht um Kinder und Jugendliche mit Erdnussallergie. Das ist eine Gruppe von Patienten, die auf der einen Seite sehr stark betroffen sind, weil sie eine starke Einschränkung der Lebensqualität für die ganze Familie mit sich bringen, zum anderen wirklich unter starken Symptomen, schweren anaphylaktischen Reaktionen leiden. Das Besondere an dieser Gruppe ist, dass sie in den letzten Jahren und Jahrzehnten tatsächlich immer mehr geworden sind. Während wir bei atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis oder Asthma eher eine Plateauphase auf einem sehr hohen Niveau erreicht haben, ist das eine Gruppe von Patienten und Patientinnen, die in den letzten Jahren tatsächlich immer mehr zugenommen hat, sodass die Erdnussallergie in dieser Altersgruppe die klinisch wirklich relevanteste Allergieform darstellt und auch die Allergieform darstellt, die am häufigsten zu anaphylaktischen Reaktionen gegen Nahrungsmittel insgesamt in dieser Altersgruppe auftritt. Also: Wir haben tatsächlich ein wichtiges klinisches Problem vor uns. Wir haben als Alternative zu dem, was wir bisher anbieten, als einziges diese orale Immuntherapie verfügbar. Dass die bisherige Alternative nicht ausreicht, zeigen uns die Daten aus dem Anaphylaxie-Register, wo wir sehen, wie häufig bei Kindern und Jugendlichen eine schwere Erdnussallergie zu anaphylaktischen Reaktionen und auch sehr schweren anaphylaktischen Reaktionen und Krankenhausaufenthalten geführt hat.

Ich möchte das, was meine Kolleginnen und Kollegen alles komplett richtig angeführt haben, durch die Daten ergänzen, die jetzt über die Langzeitstudie verfügbar sind. Dort gibt es die Phase III-Studie, die verlängert wurde, wo Teile der Patientinnen und Patienten noch verlängert wurden und insgesamt über zwei Jahre behandelt werden. Dort zeigt sich sehr schön, dass einerseits die Nebenwirkungsrate deutlich abnimmt. Das heißt, man gewöhnt sich an das spezifische Allergen. Die Kinder und Jugendlichen reagieren dann weniger häufig, weniger stark auf die Einnahme dieses Medikamentes, und zum anderen zeigt sich, dass die Wirkstärke zunimmt, dass man nicht nur den in der einen Phase avisierten Schwellenwert von 1.000 mg relativ gut verträgt oder die meisten Patienten gut vertragen, sondern dass jetzt die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten bereits 2.000 mg, also entsprechend etwa sechs Erdnusskerne, gut verträgt.

Das zeigt also: Die Medikation ist wirksam, ist in der klinischen Wirksamkeit als relevant, als sinnvoll einzustufen, und die Nebenwirkungen nehmen ab, sind vor allem gut steuerbar. Das ist der Unterschied zu der akzidentellen Einnahme. Sie wissen, wann sie das Erdnusspulver einnehmen und können darauf reagieren, sie wissen, mit welchen Reaktionen sie rechnen müssen. Also eine ganz klare Zusammenfassung vonseiten der DGAKI: Wir sind sehr froh, dass es diese neue Option gibt, und wir sagen: Hier gibt es ganz klar Patientinnen und Patienten, die eine solche Therapie benötigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamelmann. – Jetzt ergänzend Frau Professor Worm, dann käme Frau Bickel von der KBV, Frau Preukschat vom IQWiG, Frau Hager vom GKV-SV und Frau Teupen von der PatV. – Frau Professor Worm noch.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ganz herzlichen Dank. – Ich würde mich den Worten meiner Kolleginnen und Kollegen anschließen. Ich will auch nicht alles wiederholen. Ich denke, Ihnen ist allen klar: Die Erdnussallergie ist die schwerste Form der Nahrungsmittelallergie, und wir haben bis heute keine Therapie verfügbar, außer dass wir unseren Patienten sagen müssen, das muss gemieden werden, und wir wissen, dass es vielfach nicht gelingt und dass die Patienten – das haben Sie auch schon gehört – in der Lebensqualität eingeschränkt sind.

Ich möchte aus Sicht der Fachgesellschaft herausstellen – ich leite die Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie, wir haben die aktuelle Leitlinie zum Management der Nahrungsmittelallergie mit den hier anwesenden Kolleginnen und Kollegen erarbeitet –: Wir haben keine evidenzbasierte Therapie für die Nahrungsmittelallergie, und das macht gerade für die Erdnussallergie Sinn, eben aufgrund der Schwere. Frau Professor Beyer hat es angesprochen; was wir nicht wollen, ist, dass in einzelnen Zentren irgendwelche Dinge gemischt werden und unkontrolliert, nicht qualitätskontrolliert Patienten und Patientinnen zugeführt werden. Deshalb ist vom Grundsatz her a) eine standardisierte, in Studien geprüfte Therapie dringend erforderlich. b) Es gibt ein paar Dinge – das IQWiG hat die sicherlich richtig aufgegriffen –, die mit der Nahrungsmittelallergie als solches assoziiert sind, nämlich: Wir haben als Standardverfahren nur die Provokationstestung, die gewisse Dinge wie Alltagszusatzwirkungen nicht berücksichtigt. Aber es ist nicht nur in Deutschland, sondern in ganz Europa und international der Goldstandard, um erstens die Nahrungsmittelallergie zu diagnostizieren, aber auch über die Zeit – Wir setzen es auch bei Erwachsenen zum Beispiel regelhaft ein, um die Mengen zu bestimmen, bei denen Patienten reagieren. Also noch mal: Es ist der wirklich hohe Medical Need für diese Patientengruppe der Erdnussallergie, den ich hier herausstreichen möchte. – Danke schön.

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

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker, weil Sie eben ausgeführt haben, dass es unterschiedliche Betroffenheiten gibt, also welche, die weniger stark betroffen sind und welche, die stärker betroffen sind. Vielleicht könnten Sie den Anteil der Patienten und Patientinnen nennen, die stärker betroffen sind. Sie haben gesagt, das ist die schwerste Form der Nahrungsmittelallergie. Vielleicht könnten Sie die Folgen nennen, also anaphylaktischer Schock. Ist das zum Teil mit Todesfolge verbunden? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Ich habe auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich dieser Food Challenge. Welche Reaktionen zeigten die Patienten im Placeboarm, also die, die letztendlich nur mit diesen Mengen konfrontiert waren ohne die Desensibilisierung? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Auf die Frage hat sich Herr Dr. Lange gemeldet, und dann müsste vom pU noch jemand kommen. – Herr Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Also, zum einen zu den Reaktionen, die wir haben: Es gibt Todesfälle. Die Erdnuss ist eine der häufigsten Ursachen für tödliche Anaphylaxien in dem Anaphylaxie-Register, das es gibt, wenn es um Nahrungsmittel geht und bei Kindern und Jugendlichen. Das ist aber nicht so sehr der Hauptgrund. Wir versuchen, die Patienten durch die Therapie nicht primär vor dem Tod, sondern vor täglichen Reaktionen zu bewahren. Sie müssen sich vorstellen, dass eine Mutter, deren Kind eine Erdnussallergie hat, jeden Tag Angst hat, wenn das Kind in die Schule geht und dort irgendwo etwas isst, sich auf dem Weg vom Bäcker etwas holt, in der Kantine irgendwas isst, von Klassenkameraden etwas zugeschoben bekommt, und die sagen, da ist nichts drin, iss mal, mach dir keine Sorgen, und dieses Kind hat dann, wenn es eine niedrige Schwelle hat, vielleicht jeden Tag Übelkeit oder Erbrechen oder zumindest alle paar Tage mal Luftnot und muss nach Hause, kann nicht ordentlich am Schulbetrieb teilnehmen.

Eine Anhebung der Schwelle auf eine höhere Stufe ist tatsächlich für diese Patienten extrem bedeutsam. Es geht nicht darum, dass dieses Kind nicht stirbt, sondern es geht darum, dass dieses Kind normal leben kann, dass die Familie essen gehen kann und keine Angst haben muss, dass sie irgendwo einkaufen können usw. Wenn man sich die Spurenhinweisekennzeichnung und die Studien, die es dazu gibt, anschaut, wissen wir, dass die Spurenkennzeichnung auf Lebensmitteln, auf verpackten Lebensmitteln, nicht besonders gut ist, sondern dass man Spuren von Allergenen in vielen Nahrungsmitteln findet, auch wenn es nicht gekennzeichnet ist, sodass man eigentlich nicht mehr sicher einkaufen kann, wenn man sehr empfindlich auf Erdnüsse ist. Das ist für die Patienten das Hauptthema. Das Hauptthema ist, dass

sie sich ernähren können, dass sie ihre Kinder gesund ernähren können und dass die Kinder normal am Leben teilnehmen können. Dafür machen wir die Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lange. – Frau Bickel hatte noch gefragt: Kann man quantifizieren, wie viel Prozent der Gruppe der Hochallergischen zuzuordnen und wie viele im Mittelfeld anzusiedeln sind? Gibt es da irgendwas, was man griffig formulieren könnte?

Herr Dr. Lange (GPA): Darf ich die Frage an Frau Beyer weitergeben? Frau Beyer ist von uns diejenige, die am besten immer in solche Studien involviert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann Frau Beyer.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Wenn man sagen will, welche Patienten stark betroffen und weniger stark betroffen sind, müsste man sich Daten von Pumphrey anschauen, der gezeigt hat, dass Patienten, die schwerste, auch tödliche anaphylaktische Reaktionen auf Erdnuss hatten, zuvor zum Teil nur milde Reaktionen haben. Deshalb kann man es nach meiner Meinung nicht so ganz grob in Patienten mit schwerer oder milder Erdnussallergie einteilen. Man kann schauen, dass Patienten auf höhere Dosen reagieren; das sind für uns die Patienten, bei denen wir sagen, das ist in der Regel ein milderer Verlauf, weil die weniger ein Risiko haben, akzidentelle Reaktionen zu bekommen, und das ist das, was wir wollen. Wir wollen den Schwellenwert anheben und die Patienten genau da hinbekommen, was wir sozusagen leichtere Nahrungsmittelallergie nennen, Patienten, die erst auf hohe Dosen reagieren und dadurch eine geringeres Risiko akzidenteller Reaktionen haben. Wenn ein Patient „nur“ – in Anführungsstrichen – mit einer Urtikaria, also einer Nesselsucht reagiert, kann man trotzdem nicht davon ausgehen, dass das beim nächsten Mal auch der Fall ist. Deshalb ist der Schwellenwert für uns so wahnsinnig entscheidend, zu sagen: Ein hoher Schwellenwert heißt weniger Reaktionen und in der Regel auch – Gerade die Therapie konnte zeigen, dass mehr milde Reaktionen aufgetreten sind. Deshalb ist es für uns schwierig, das so ganz klar zu trennen. Wir sehen das wahrscheinlich etwas anders, als Sie das vielleicht verstanden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Beyer. – Frau Worm ergänzend dazu, dann hätte ich Herrn Hantke für die Frage an den pU, und dann würden wir mit den anderen Fragen weitermachen. – Bitte schön, Frau Worm.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Vielleicht noch zur Ergänzung, dass aus unserer Sicht, also der Allergologinnen und Allergologen, Erdnussallergie per se schon immer die schwerste Form einer Nahrungsmittelallergie ist, weil sie häufig schwere Reaktionen hervorruft. Das wollte ich nur noch gern ergänzen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Worm. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Hantke für den zweiten Teil der Frage, die sich an den pU gerichtet hatte.

Herr Dr. Hantke (Aimmune Therapeutics): Dazu kann ich gerne etwas sagen. – In beiden Armen wurde die Provokationstestung verblindet und kontrolliert durchgeführt. Das heißt, wir haben in beiden Armen einmal die Erdnusstestung und einmal quasi die Placebotestung, also die Testung mit Hafermehl. Wir sehen in allen Endpunkten, die wir zur Food Challenge erhoben haben, signifikante und bedeutsame Ergebnisse. Zu den spezifischen Organklassen: In der Food Challenge IV haben wir spezifische Organklassen erhoben: allergische Reaktionen der Haut, respiratorische Symptome, kardiovaskuläre, neurologische und gastrointestinale Symptome. Die meisten – das kann man sich bei einer derartigen Nahrungsmittelallergie vorstellen – Reaktionen treten in den Bereichen auf, vor allem gastrointestinal, respiratorisch auch. Über alle diese Organklassen hinweg sehen wir eine deutliche Verbesserung, das heißt, in allen Organklassen haben wir einen höheren Anteil an Patienten, die am Ende komplett symptomfrei sind als zu Beginn der Studie, wenn sie mit Palforzia behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hantke. – Dann frage ich Frau Bickel: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Bickel: Vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Frau Preukschat vom IQWiG, Frau Hager vom GKV-SV, Frau Teupen von der PatV und Frau Wenzel-Seifert von der KBV. – Bitte schön, Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe ganz viele Fragen. Ich versuche, sie der Reihe nach abzuarbeiten. Zunächst klingt es sehr plausibel, dass die Erhöhung des Schwellenwertes in der Provokationstestung eine Bedeutung für die Patienten hat. Das Problem ist, dass wir diese Vorteile in den anderen Endpunkten derzeit nicht sehen. Wir sehen vielmehr das Gegenteil. Wir sehen eine Erhöhung der systemischen allergischen Reaktion, der Multiorganreaktion, die ein wirklich wichtiger Endpunkt für uns sind. Wir sehen auch in den einarmigen Verlängerungsdaten nicht, dass diese systemischen allergischen Reaktionen relevant abnehmen oder in ihrer Schwere relevant abnehmen. Wir sehen zudem auch in den einarmigen Verlängerungsdaten, wo die Patienten eingegangen sind, die aus Ihrer Sicht erfolgreich desensibilisiert wurden, nicht, dass diese Patienten keine allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mehr haben. Wir haben außerdem keine aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität. Wir haben auch keine weiteren Endpunkte. Beispielsweise gibt es mittlerweile Patient reported outcomes, die die allergischen Reaktionen erheben können. Da gibt es, glaube ich, ein neues Instrument, SEPOD heißt das.

Das heißt, wir brauchen für die Nutzenbewertung überzeugendere Daten, um sagen zu können: Hier liegt ein Zusatznutzen vor. Derzeit sehen wir in den Daten, in den Endpunkten, die wir betrachten, lediglich den Schaden, und wir hoffen bestimmt alle, dass diese Therapie langfristig den Patienten helfen wird. Aber das sollte wirklich auch in den Daten gezeigt werden. – Das soweit dazu.

Ich habe die Studien in dem Bereich ganz intensiv verfolgt, und Sie haben bestimmt auch gesehen, dass Anfang dieses Jahres im „Lancet“ zwei große Studien veröffentlicht wurden, die IMPACT-Studie aus den USA, dann eine australische Studie von Loke PPOIT 03, die beide aus meiner Sicht zumindest in die Richtung dessen gehen, was wir uns wünschen würden. Zum einen untersuchen diese Studien Daten nach Absetzen der Therapie, das heißt, sie liefern nicht nur eine Aussage zur Desensibilisierung, sondern zur sogenannten Remission; anders ausgedrückt: zur sustained unresponsiveness. Diese Studien sind auch deutlich länger als Ihre Studien, die wir vorgelegt bekommen haben.

Es wird, glaube ich, durchweg gesagt, das wäre unethisch. Interessanterweise geht das in anderen Ländern, diese längeren Studien durchzuführen. Die beiden von mir erwähnten Studien IMPACT und PPOIT 03 gehen fast über drei Jahre. Die australische Studie liefert darüber hinaus verblindete Daten zur Lebensqualität. Das ist also möglich. Da muss man sehr viel Grips, glaube ich, in das Design stecken, aber sie liefert diese Daten, und sie zeigt interessanterweise auch, dass die Lebensqualität nur dann relevant verbessert wird, wenn eine sogenannte sustained unresponsiveness erreicht wird, das heißt, ein Absetzen der Therapie und eine Integration der Erdnüsse in die Nahrung möglich werden. – Das sind alles Hinweise meinerseits, die Meinung der Kliniker dazu würde mich sehr interessieren.

Ich habe jetzt aber noch ein paar Fragen an den pU. In einer der Publikationen wurde diskutiert, dass diese Immuntherapie bei jüngeren Kindern eingesetzt werden muss, weil dieses Window of Opportunity, um die Allergie wirklich zu bekämpfen, nach Basis dieser Lancet-publizierten IMPACT-Studie früher liegt. Das heißt, dort werden Kinder von einem bis drei Jahren untersucht. Planen Sie auch solche Studien?

Dann die Frage an den Hersteller: Planen Sie Studien nach Absetzen der Immuntherapie, die wirklich Daten zur sustained unresponsiveness liefern? Planen Sie weitere vergleichende Studien, die uns bessere Daten zur Lebensqualität oder sogar Patient reported outcomes zu den allergischen Reaktionen liefern werden, vielleicht auch längere Studien, wie das in diesen Studien in den USA und Australien möglich war?

Zuletzt eine Frage an die Kliniker: Sie hatten in Ihren Stellungnahmen betont, dass Sie nicht möchten, dass diese Home Made OIT-Konzepte mit, sage ich mal, grob eingehackten Erdnüssen eingesetzt werden. In diesen beiden erwähnten Studien aus den USA und Australien wird ein kommerziell erhältliches Erdnusspulver, ein entfettetes Pulver mit 12 Prozent Fettgehalt verwendet, das leicht geröstet ist. Ich habe verstanden, der Röstgrad ist sehr wichtig für die Immunreaktion. Es wird auch im Kommentar im „Lancet“ zu dieser IMPACT-Studie betont, dass dieses kommerziell erhältliche Erdnusspulver eine gute Möglichkeit ist, orale Immuntherapien durchzuführen und ein Medikament wie Palforzia zwar eine Option, aber aus Sicht der Kliniker in diesem Kommentar nicht zwangsläufig notwendig ist. In der australischen Studie wurde das gleiche Pulver verwendet. Das heißt, meine Frage ist: Was spricht dagegen? Kann man in Deutschland nicht auch dieses wesentlich günstigere Pulver – Palforzia wird, soweit ich das gesehen habe, in den USA sehr teuer verkauft –, einsetzen und was spricht dagegen? – Es tut mir leid, das waren sehr viele Fragen. Schauen Sie mal, wie Sie die nacheinander vielleicht beantworten können. Da wäre ich Ihnen sehr dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Es hat sich für den pharmazeutischen Unternehmer, an den eine Reihe von Fragen ging, zunächst Herr Schönermark gemeldet. Von den Klinikern hat sich Frau Blümchen gemeldet. – Herr Schönermark, Sie haben als Erster das Wort.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Aimmune Therapeutics): Vielen Dank. – Ich möchte nur auf zwei Aspekte eingehen. Vielleicht fange ich mit dem letzten an. Palforzia ist ein zugelassenes Arzneimittel und keines der vielen verkehrsfähigen Therapieallergene, die zu Recht in der Kritik stehen, sondern das ist ein Arzneimittel, das von der Zulassungsbehörde auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit geprüft wurde und dem das auch zuerkannt wurde. Deshalb ist es zumindest befremdlich, dass das IQWiG sagt: Hier gibt es eigentlich nur Schaden und keinen Nutzen. Wenn das so wäre, hätte es die Zulassungsbehörde nicht zulassen dürfen. Insofern ist das merkwürdig. Ich glaube, es ist sinnvoll, und es erledigt sich auch die Frage danach, ob man das nicht auch mit gemahlenden Erdnüssen machen kann; denn wir wollen gerade nicht, dass man mit nicht zugelassenen Therapieallergenen und Homebrew-Mischungen irgendwelche Desensibilisierung durchführt.

Der zweite Aspekt, der, glaube ich, ganz wichtig ist: Frau Preukschat, Sie sagten, es gibt die Endpunkte, die Sie angeschaut haben. Der zentrale Punkt ist, dass Sie die doppelt verblindete, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation nicht als Endpunkt oder bzw. die Ergebnisse, die dort generiert werden, nicht als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt haben. Sie sagen – das haben Sie auch auf der Webseite publiziert –, das sei artifiziell und entspreche nicht einer Alltagssituation. Das ist insofern etwas überraschend, ich habe nirgendwo im Methodenpapier – das habe ich noch einmal genau angeschaut – diese Kategorie „Alltagssituation“ als Inklusionskriterium, als Qualifikationskriterium für einen Endpunkt gefunden. Man muss auch feststellen, dass die Simulation, die Annäherung an die Alltagssituation, nämlich an die akzidentelle Exposition gegenüber dem Allergen hier unter hochkontrollierten Bedingungen, wenn man so will, nachgestellt oder simuliert wird. Das ist aber nicht unüblich.

Wenn wir zum Beispiel einmal an so etwas wie den 6-Minute-Walk-Test denken, der regelmäßig Gegenstand der Nutzenbewertung und als patientenrelevanter Endpunkt zum Beispiel bei der kardiovaskulären Belastbarkeit anerkannt ist, dann ist das auch eine Laborsituation. Bis auf den Sportunterricht gibt es nirgendwo die Alltagssituation, dass man sagt: Die Uhr läuft, sechs Minuten haben Sie Zeit, jetzt sehen Sie mal, wie weit Sie kommen können und dennoch: es wird eingesetzt. Die Patientenrelevanz entsteht dadurch, dass die Wirklichkeit unter Laborbedingungen abgebildet wird. Das ist bei der double blind placebo controlled Food Challenge genau der Fall und sogar nicht verzerrungsanfällig, sondern doppelverblindet und placebokontrolliert.

Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch gesagt, dass die Reduktion der Symptomschwere oder eine Symptommfreiheit nach Einnahme einer Provokationsdosis patientenrelevant sei. Insofern ist auch das etwas überraschend gewesen, dass Sie jetzt seitens des IQWiG sagen, das ist kein patientenrelevanter Endpunkt, und die Daten, die in der kontrollierten Laborsituation erhoben werden, sind dann auch nicht mehr patientenrelevant und können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schönermark. – Jetzt hat sich noch Herr Zeitler vom pU gemeldet, dann Frau Blümchen und Frau Beyer. – Bitte schön, Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Um Ihre Frage zu beantworten, ob weitere Studien geplant sind: Ja, eine Studie, die bei Kindern in die Altersgruppe unter vier Jahre schaut, die sich derzeit in der Auswertung befindet. Daten werden hier in gewohnter Manier Daten in bester Qualität erwartet. Zusätzlich ist eine nicht interventionelle Studie in Deutschland gestartet, die die Versorgungssituation und die Situation von Patienten unter Real-World-Bedingungen in Deutschland anschaut; somit unser Commitment, hier weiter zu schauen, was die Erdnussallergie für Patienten in Deutschland bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Zeitler. – Jetzt Frau Dr. Blümchen und Frau Professor Beyer, dann Nachfrage von Preukschat, dann geht es weiter mit Frau Hager, Frau Teupen und Frau Wenzel-Seifert.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsklinikum Frankfurt): Ich würde gerne auf die IMPACT-Studie eingehen, auf den Endpunkt sustained unresponsiveness. Erstens ist diese Studie bei kleinen Kindern durchgeführt worden, ein- bis dreijährige. Der Endpunkt ist, wie Sie selber gesehen haben, ein anderer. Bei den älteren Kindern glauben wir immunologisch, dass es sehr schwer ist, eine sustained unresponsiveness hinzubekommen, also eine komplette Toleranz, dass der Patient wirklich von der Erdnussallergie geheilt ist, weil das Immunsystem nicht mehr so zu drehen ist. Insofern ist also der Endpunkt, den wir für die älteren Kinder haben möchten, das Ziel, noch mal betont, der Schutz vor akzidentellen Reaktionen, währenddessen wir bei den kleinen Kindern versuchen – das hat die IMPACT-Studie zeigen können, dass es eventuell möglich ist –, Patienten wirklich tolerant gegenüber Erdnuss zu machen. Wir wollen hier für vier- bis 17-jährige Patienten eine Therapie finden, insofern ist das große Ziel, dass sie wirklich tolerant werden, für diese Patienten nicht so wichtig, die vier- bis 17-jährigen, sondern sie haben ein anderes Ziel.

Jetzt zur Lebensqualität, dazu hatten Sie auch eine Frage: Wir konnten in einer eigenen Studie an der Charité, bei der wir übrigens auch Homebrew-Erdnussmehl benutzt haben – – Oder vielleicht erst mal zu dem Homebrew: Es ist sehr schwierig, diese kleinsten Mengen, die man für die Desensibilisierung mittels Erdnussmehl benötigt, genau abzuwiegen und das dem Patienten täglich auch so genau standardisiert zu geben. Also, wir wollen kein unstandardisiertes Erdnussmehl, sondern ein standardisiertes Medikament. Wenn man in die höheren Dosen geht, ist das Erdnussmehl sicher nicht ein so großes Problem, aber dadurch, dass wir mit 0,5 mg anfangen, ist es ein Problem.

Jetzt zur Lebensqualität: Die Lebensqualität verbessert sich nach meiner Erfahrung auf jeden Fall. Man muss den Patienten nur etwas Zeit geben. Es ist nicht so, dass sich die Symptome an sich bessern wie bei anderen Immuntherapien, dass die Nasensymptome besser werden oder dass Asthma besser wird, wo der Patient das täglich erlebt, sondern der Patient muss merken, dass er eine Sicherheit hat, dass seine akzidentellen Reaktionen weniger werden und dass er im alltäglichen Leben mutiger wird, wieder an Klassenfahrten teilzunehmen, ohne dass die Mutter im Hintergrund sitzt und sagt: Das kannst du alles nicht essen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Blümchen. – Dann habe ich als Nächstes Frau Beyer, Herrn Professor Klimek und Frau Preukschat dazu.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Ich stimme meinen Vorrednerinnen und Vorrednern absolut zu, insbesondere dem, was Frau Blümchen gesagt hat, und möchte nur noch ganz kurz auf

zwei dieser Punkte eingehen. Das sind einmal sustained unresponsiveness und die Nebenwirkungen. Frau Blümchen hat das gerade ausgeführt. Man muss ganz klar sagen: Gerade bei den Vier- bis 17-Jährigen würde ich mittlerweile von allen Daten, die wir haben, eine weitere Studie zu sustained unresponsiveness als unethisch bezeichnen. Es gibt mittlerweile genug Daten, die zeigen, wenn ich eine Therapie komplett beende und den Patienten dann nicht erlauben würde, weiterhin auf echte Erdnussprodukte umzusteigen, wie wir es bei der natürlichen Toleranzentwicklung machen, würde ich nicht sagen, dass das der richtige Weg ist. Wir wissen, dass die Patienten über die Zeit, gerade die Älteren, die Toleranz dann wieder verlieren werden. Wir kennen das von anderen Allergien. Auch die Insektengiftallergiker werden zum Teil lebenslang behandelt, weil man auch da Patienten hat, die ein hohes Risiko haben, fatale Reaktionen zu haben. Man weiß, dass ein permanenter Allergenkontakt notwendig ist.

Das Zweite sind die Nebenwirkungen. Alle Immuntherapien können Nebenwirkungen machen; das wissen wir auch. Wenn man sich die Daten aus dem Anaphylaxie-Register anschaut, so sieht man, dass Immuntherapien Nebenwirkungen machen. Wenn wir selbst Birkenpollenallergikern, die nicht das Risiko haben, an ihrer Allergie zu sterben, eine Immuntherapie ange-deihen lassen, um ihre Symptome weniger werden zu lassen, mit dem Risiko, dass auch hier systemische Nebenwirkungen auftreten können, so denke ich bei den Erdnussallergikern, die das unter einer kontrollierten Bedingung machen, wo die Eltern wissen, dass es in dem Zeitraum möglicherweise zu milden oder moderaten Nebenwirkungen kommen kann, ist es gerade für solche Patienten, denke ich, ganz wichtig, so eine Therapieoption zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Professor Klimek noch und dann Frau Preukschat, Frau Hager, Frau Teupen, Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Klimek (AeDA): Vielen Dank. – Ich vertrete den Deutschen Allergologenverband und würde in dieser Eigenschaft gern noch mal auf die Problematik der Homebrew-Erdnüsse oder sonstigen Therapieallergene eingehen. Ich muss sagen, ich halte das für ein ganz problematisches und gerade im niedergelassenen Bereich überhaupt nicht durchzuführendes und nicht standardisierbares Vorgehen. Das kann vielleicht in klinischen Studien, wie wir gehört haben, in der Charité und ähnlichen Institutionen angewendet werden, für die Regelversorgung der Patienten ist es gänzlich ungeeignet. Es ist mit einem extremen Risiko verbunden, es ist gerade im Praxisalltag überhaupt nicht einsetzbar. Deshalb sind wir für die große Zahl der niedergelassenen Allergologen so dankbar, dass wir ein standardisiertes kontrolliertes und klinisch geprüftes Produkt zur Verfügung haben. Das entspricht genau dem Standard, den wir auch in allen anderen Bereichen der Allergiebehandlung heute fordern. Deshalb muss ich sagen, das ist eigentlich der einzige Weg, den wir unter Sicherheitsaspekten nur akzeptieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Preukschat Nachfragen.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank für die ausführlichen Äußerungen auch zu dieser Option, ob man vielleicht kommerziell erhältliches Erdnusspulver anwenden könnte. Dazu möchte ich nur festhalten, dass das anscheinend sowohl in den USA als auch in Australien erfolgreich gemacht wurde, mehr nicht.

Ich möchte noch etwas zu der Analogie zur 6-Minuten-Gehstrecke sagen, die vorhin gemacht wurde. Das Problem, das wir hier haben, ist gerade, dass wir in der Provokationstestung eine Erhöhung des Schwellenwertes sehen. Man könnte sagen, analog könnte man sich vorstellen, man sieht eine Verbesserung in der 6-Minuten-Gehstrecke, und im weiteren Verlauf sehen wir genau das Gegenteil in den Daten. Das heißt, wir sehen vermehrt allergische Reaktionen, besonders die systemischen Reaktionen, möchte ich noch mal betonen. Wir sehen die auch noch in den einarmigen Daten. Wir sehen nicht, dass die allergischen Reaktionen in Folge nach versehentlicher Erdnussexposition relevant sinken oder gar in den einarmigen Studien nach erfolgreicher Desensibilisierung vollkommen aufhören. Das heißt in Analogie zu der 6-Minuten-Gehstrecke: Man sieht zwar kurzfristig eine Verbesserung, warum auch immer, aber man

würde im weiteren Verlauf beim Patienten eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit sehen, die genau diesem positiven Ergebnis aus der 6-Minuten-Gehstrecke widerspricht. Das wäre die Analogie, die ich hier gerne machen würde, und noch einmal auf das Problem hinweisen, dass wir sehen, dass sich diese Verbesserung in der Erhöhung des Schwellenwertes in keinem anderen patientenrelevanten Endpunkt in der Nutzenbewertung widerspiegelt. Vielmehr sehen wir hier leider zum derzeitigen Zeitpunkt – vermutlich müsste man länger beobachten – nur Nachteile. Wir müssen uns auf die Daten stützen; das ist unsere Aufgabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt nehme ich dazu noch Herrn Lange, Herrn Hamelmann, Herrn Hantke, und dann machen wir weiter mit den anderen Fragestellern, weil wir irgendwann zur nächsten Anhörung kommen müssen. – Bitte schön, Herr Lange, Herr Hantke, Herr Hamelmann.

Herr Dr. Lange (GPA): Ich wollte noch etwas zu dieser sogenannten Homebrew-Geschichte sagen. Es ist eine Stärke, wenn wir jetzt ein zugelassenes Präparat haben, dass wir dort eine klare Anwendungsempfehlung haben. Das heißt, wir haben klare Dosierungen und das Besondere an Palforzia und der Anwendung ist, dass wir sehr viele Sicherheitsstufen eingebaut haben. Das heißt, die Patienten werden zur Aufdosierung in der Klinik gesehen, die Patienten werden regelmäßig standardisiert zur Steigerung hier bei uns aufgenommen oder vorgestellt, sie werden nur die Dosen ausgehändigt bekommen, die wir für den Patienten für geeignet halten. All diese Sicherheitsstufen sind, wenn wir den Patienten zu Hause einen Sack mit Erdnussmehl hinstellen, überhaupt nicht gegeben, und die Patienten können selber vielleicht nicht ganz in der Lage sein, Milligrammmengen abzuwiegen und dann einfach mal ein bisschen mehr geben oder heute Morgen nicht besonders konzentriert sein, sage ich mal, dann wird auf einmal die doppelte Menge gegeben, und wir haben schwerste Anaphylaxien.

Also, ich glaube, gerade Erdnuss, was ein wirklich potentes Allergen ist, wo es bei den Reaktionen um sehr wenige Milligramm geht, muss absolut abgesichert sein. Dass das in diesen IMPACT-Studien und der PPOIT-Studie mit Homebrew genommen wird, das stimmt nicht, sondern das ist kommerziell erhältliches Erdnussmehl, aber das wurde den Patienten von einer Firma abgewogen in kleinen Portionen unter Überwachung zur Verfügung gestellt. Also, das ist etwas ganz anderes, als ein Sack Erdnussmehl zu Hause. Das kann man überhaupt nicht miteinander vergleichen. Die Sicherheit muss gewährleistet sein. Es wäre für uns Ärzte eine große Bürde, wenn wir das selber mischen müssten. Auch ich kann nicht milligrammmäßige Mengen abwiegen, die ich dem Patienten zur Verfügung stelle, weil ich dann die Verantwortung für ein Medikament hätte, und das ist schlussendlich ein Medikament und ich bin kein Medikamentenhersteller, sondern Arzt. Deshalb brauche ich ein Produkt, das ich nach Beipackzettel verwenden kann, das Dosierungsempfehlungen hat. – So viel dazu. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hantke vom pU und dann Herr Professor Hamelmann.

Herr Dr. Hantke (Aimmune Therapeutics): Ich wollte noch kurz etwas zu den Studiendaten sagen. Sie haben sich auf die systemischen allergischen Reaktionen bezogen, die nicht weniger werden. Wenn wir uns die kontrollierte Phase in der ARC003 und in der ARC010 anschauen, da sind wir, wie Sie sagen, in der frühen Behandlungsphase ungefähr bei 8,6 Prozent, die mindestens eine haben und in der Erhaltung ebenfalls, da sind es 8,7 Prozent, in der ARTEMIS sind es 7,6 und dann 7,4. Das Ganze würde ich aber gerne noch ein wenig einordnen, und zwar sind fast alle dieser Ereignisse mild und moderat. Lediglich ein Ereignis war hier schwer, das heißt, eine Anaphylaxie, und darüber hinaus sind es eher wenige Ereignisse im Vergleich zu den häufigeren nichtsystemischen allergischen Reaktionen, bei denen man die Abnahme schon deutlich sehen kann. Dazu ist nicht nur die Frequenz wichtig, sondern auch die Schwere. Das heißt, wenn wir uns zum Beispiel in der ARTEMIS, der europäischen Studie, den Schweregrad in der frühen Phase anschauen, das heißt Aufdosierungsphase, da sind wir bei 61 Prozent

maximal mild, 38 Prozent moderat und etwa 1 Prozent schwer. Wenn wir dann die Erhaltungsphase anschauen, sind wir schon bei 88 Prozent maximal mild und 12 Prozent moderat. Das heißt, hier sehen wir auch eine Verbesserung im Schweregrad, den man einbeziehen sollte.

Grundsätzlich will ich noch auf die Sicherheitspublikation von Aimmune verweisen, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht verfügbar war, die wir jetzt mit der Stellungnahme eingereicht haben, wo man innerhalb der Behandlungsphasen, das heißt innerhalb der Aufdosierung zum Beispiel, im Zwei-Wochen-Rhythmus oder auch in den gesamten Zwei-Jahres-Behandlungsphasen in Drei-Monats-Rhythmen eine deutliche Verbesserung in Frequenz und Schwere sehen kann. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hantke. – Herr Professor Hamelmann.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (DGAKI): Frau Preukschat, mich hat Ihre Aussage ein bisschen nachdenklich gemacht, dass die Nebenwirkungen unter dieser Therapie eher noch zunehmen, dass Sie das sozusagen so interpretieren. Überlegen Sie mal, was wir hier vergleichen: Wir haben eine klinische Studie, wo wir einen Endpunkt definieren und wo wir natürlich auch die Nebenwirkungen definieren und sagen: Was ist eine moderate milde, was ist eine systemische oder eine nicht systemische Nebenwirkung? Da sagt man, gibt es nicht, kontrolliert ein Medikament, in diesem Fall Erdnusspulver, und schaut: Gibt es einen Tränenfluss? Gibt es eine Niesattacke? Gibt es eine Hautreaktion, die jenseits des Mundes stattfindet? Das sind im Grunde bereits systemische Reaktionen. Das ist aber eine kontrollierte Reaktion.

Vergleichen Sie das bitte damit, dass Sie einen Patienten oder ein Kind im Kindergarten haben, das zufällig an einem Kindergeburtstag ein Muffin, das eigentlich erdnussfrei gekocht ist, einnimmt und dort eine anaphylaktische Reaktion bekommt. Das ist ein himmelweiter Unterschied, und genau darum geht es. Das ist die klinische Relevanz dieses Produktes, dass wir davor sichergehen oder zumindest die Schwelle vermindern wollen, dass Patienten nicht mehr so leicht solche unvorhersehbaren anaphylaktischen Reaktionen bekommen können. Das sind die klinische und die biologische Relevanz dieses Produktes. Da kann man nicht sagen, dass die beobachteten Nebenwirkungen in einem klinischen Versuch einer Phase-III-Studie, die dort monitort werden wie in jedem klinischen Versuch, zu einer Zunahme der Nebenwirkungen geführt haben. Dem würde ich doch entschieden widersprechen wollen.

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

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich hätte zwei Fragen an den pU und eine weitere an die Kliniker. Vielleicht zunächst die beiden an den pU: Es wurden jetzt unterschiedliche Aussagen dazu gemacht, wie nachhaltig hier der Therapieeffekt ist und ob es sich um eine Dauertherapie handelt oder ob möglicherweise zum bestimmten Zeitpunkt auch von einer sustained unresponsiveness ausgegangen werden kann. Auf jeden Fall wurde deutlich, dass gerade bei Patienten, die in einem späteren Alter die Therapie beginnen, auf jeden Fall eine Dauertherapie unter Umständen notwendig ist. Da das jetzt bereits klar ist: Warum haben Sie keine Daten von Erwachsenen erhoben? Auch jetzt ist es in der Zulassung so vorgesehen, dass Patienten, die das 18. oder das 19. Lebensjahr erreicht haben – 18 Jahre oder älter sind –, die Therapie fortführen können. Trotzdem haben Sie in Ihren Studien nur einzelne Patienten eingeschlossen, die im Laufe der Studien 18 Jahre alt wurden. – Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage zu dem Exit-Provokationstest, der für die Erhebung des primären Endpunkts in der Studie notwendig war: Da wurden Patienten unter Umständen bei der Erhebung ausgeschlossen; also nicht bei allen Patienten konnte dieser Exit-Provokationstest durchgeführt werden, beispielsweise nicht bei solchen, die akutes Asthma oder eine atopische Dermatitis mit einem akuten Krankheitsschub hatten. Auch wurden Patienten ausgeschlossen, die eine akute Erkrankung, also eine Infektion, hatten. Wie groß ist der Anteil dieser Patienten, die an diesem Exit-Provokationstest nicht teilnehmen konnten, und wie wurde mit diesen im Hinblick

auf den primären Endpunkt umgegangen? Vielleicht könnten Sie auch erläutern, was der Hintergrund ist, diese Patienten auszuschließen, beispielsweise bei denen mit einer akuten Erkrankung. Wenn Sie das bitte ausführen könnten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Ich stelle für das Protokoll fest, Herr Hamelmann hat sich ausgeklinkt, weil er in eine andere Sitzung musste. Wer macht das für den pU? – Da sehe ich noch keine Wortmeldung. – Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Bezüglich der Fachinformation liegen keine Daten jenseits der 24 Monate Behandlungszeit vor. Darüber hinaus Aussagen kann ich hier nicht treffen; das wäre im Bereich der Mutmaßung, was ich nicht kann. Die Daten für Erwachsene zeigen keinen Behandlungseffekt. – Das auch laut Fachinformation hierzu. Zur double-blind placebo-controlled Food Challenge, warum Patienten ausschließen, die akut Asthma haben? Ich denke, das ist eine Frage, die eventuell klinische Experten besser beantworten könnten als der pharmazeutische Unternehmer, weil die Einflussfaktoren auf eine Food Challenge einwirken können, wenn ein Kind Asthma hat und hier noch provoziert wird, die im Bereich der Ethik liegen würden. Aber hierzu würde ich eventuell die Kliniker befragen wollen.

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

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Ich wollte die Frage, die an die Kliniker weitergegeben wurde, kurz beantworten. Auch bei der Eingangsprovokationstestung haben wir keine Patienten, die akut einen Infekt haben oder akut eine Asthmaexazerbation hatten, provoziert. Das wird auch lege artis so nicht gemacht. Wenn ein Patient krank ist, können wir keine Nahrungsmittelprovokation in dem Moment durchführen; das ist einfach gefährlich für alle im Prinzip. Der Patient hat zusätzlich gerade mit einem Infekt zu kämpfen, aber wir wollen erst mal das Asthma behandeln und deshalb der Vergleich Eingangsprovokationstestung, Exit-Food Challenge war genau gleich unter den gleichen Bedingungen. Das heißt nicht, wenn ein Patient in einer Woche einen Infekt hat und da nicht provoziert wird, dass er nicht zwei Wochen später, wenn der Infekt vorbei ist, dann provoziert werden kann. Das heißt, sie werden nicht komplett ausgeschlossen, sondern zu einem späteren Zeitpunkt provoziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hantke noch vom pU dazu.

Herr Dr. Hantke (Aimmune Therapeutics): Ich wollte kurz hinzufügen, dass alle Patienten, die am Ende keine Food Challenge hatten, das heißt, die vorher schon aus der Studie ausgeschieden sind, in den Ergebnissen als non Responder einbezogen wurden, das heißt sehr konservativ betrachtet. Das heißt, die könnten zur Hälfte der Studie schon einen gewissen Grad der Desensibilisierung erreicht haben, würden allerdings in der Endauswertung trotzdem als non Responder bezeichnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage an Sie, Frau Preukschat: Haben Sie etwas, um die Erkenntnisse voranzutreiben, oder haben sie eine andere Frage?

Frau Dr. Preukschat: Ich habe eine andere Anmerkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann bleiben wir bei Frau Hager. – Wir müssen jetzt auch auf die Uhr schauen, weil die nächste Anhörung schon wartet. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich würde an Herrn Zeitler rückfragen wollen: Habe ich Sie richtig verstanden, dass das Medikament bei Erwachsenen nicht eingesetzt werden sollte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Die Zulassung für das Medikament ist für Kinder von vier bis 17 Jahren, und der Zulassungstext sagt, dass bei Kindern, die mit 17 Jahren behandelt und dann 18 werden, das Medikament weitergegeben werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker. Mich würde interessieren, wie stark Sie die Erdnussallergie bei den Studienteilnehmern zu Studienbeginn bewerten würden, und zwar vor dem Hintergrund der Modellierung von Remington und Baumert, die sowohl Professor Beyer als auch Frau Privatdozentin Blümchen in ihren Stellungnahmen erwähnt haben. Da heißt es, dass das Erreichen einer Reaktionsschwelle von 300 mg Erdnussprotein das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen substanziell und bedeutsam reduzieren könnte und dass so eine Reaktionsschwelle von 300 mg Erdnussprotein in etwa einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein entsprechen würde. Vor diesem Hintergrund, wenn man sich die Patienten, die in diesen beiden Studien 003 und 010 eingeschlossen wurden, anschaut, nämlich mit dosislimitierendem Symptom bei unter 100 mg bzw. 300 mg Erdnussprotein, wie stark würden Sie die Erdnussallergie bei diesen Teilnehmenden einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Dr. Lange und Frau Blümchen. – Herr Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Ich habe eben auf die Spurenkennzeichnung hingewiesen, und bei der Studie von Remington geht es vor allen Dingen um Spuren, also akzidentelle Exposition. Das heißt, da werden sehr viele Lebensmittel untersucht, und man schaut, wie viel versehentliche Einträge von Erdnuss man in Nahrungsmitteln, in verpackten, fertig hergestellten Nahrungsmitteln findet. Diese Studien zeigen, dass 300 mg eine Menge ist, die maximal zu erwarten ist. Es kann in Einzelfällen einmal mehr sein, aber das ist selten. Das bedeutet, dass Kinder, die auf weniger reagieren, deutlich weniger, wie sie in diese Studien eingeschlossen wurden, ein relativ hohes Risiko haben, auf Produkte zu reagieren, die Erdnüsse enthalten. Das heißt, irgendetwas, was die draußen einkaufen, kann Erdnuss in einer Menge enthalten, dass diese Kinder darauf reagieren. Das heißt, die Kinder, die in den Studien eingeschlossen wurden, gehören zu dieser Risikogruppe, die schnell mal auch auf versehentliche Dinge reagieren kann. Wenn man denen die Schwelle auf einen Bereich über 300 anhebt – in dieser Studie bis 1.000 –, dann ist die Sicherheit sehr groß, weil es nicht wahrscheinlich ist, dass versehentlich drei Erdnusskerne in einem Brot oder in einer Schokolade landen, sondern dass es wirklich kleinere Mengen sind, also insofern schwer betroffene Patienten, relevant schwer betroffene Patienten, die eine relevante Besserung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Blümchen.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsklinikum Frankfurt): Es sind, wie Herr Lange erwähnt hat, die Hochrisikopatienten eingeschlossen. Wenn Sie sich den Median bei der initialen Provokation anschauen, lag er maximal toleriert bei 10 mg. Also, die Patienten haben in der Provokation im Median bei 30 mg, also dem Schritt höher, reagiert. Wenn Sie überlegen, eine Erdnuss hat 300 mg Erdnussprotein, ist das wirklich ein Hauch, auf den die meisten Patienten reagiert haben. Außerdem, wenn Sie sich die Geschichte oder die History oder die Anamnese der Patienten anschauen, dann hatten 72 Prozent der Patienten von einer Anaphylaxie in der Vorgeschichte berichtet. Also, ja, es sind Hochrisikopatienten eingeschlossen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Blümchen. – Frau Hager, Frage beantwortet?

Frau Hager: Vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, dann Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Preukschat und dann keine Wortmeldungen mehr.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Nur eine ganz kurze Frage noch zur Lebensqualität: Das war schon Thema. Ich habe eine Frage an den pU, weil ich es nicht ganz verstanden habe. Es gibt auch Kritik vom IQWiG zur Erhebung, dass zu wenige Zeitpunkte erhoben wurden, nur einmal nach Therapieende. Meine Frage an den pU konkret: Warum haben Sie die unterschiedliche Art der Auswertung gewählt? Also, bei den Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde

nicht entblindet bei der Erhebung, bei den Patienten, die die Studie beendet haben, kam es vorher zur Entblindung. Vielleicht können Sie uns aufklären, warum Sie das so gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Es war so: Wenn der Patient am Ende in die Food Challenge hineingegangen ist, dann war das ein geplantes Vorgehen. Somit konnte man an der Stelle erheben und entblindet die Quality of Life erheben. Aus dem Grund ist das bei der Quality of Life am Ende entblindet erhoben worden. Ich stimme dem IQWiG soweit zu: Es hätten mehr Punkte erhoben werden können, aber trotzdem sind die Punkte, die wir erhoben haben, und die numerischen Veränderungen in der Quality of Life aus unserer Sicht aussagekräftig.

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

Frau Teupen: Ich habe es nicht ganz verstanden. Warum wurden die einen entblindet und die anderen nicht? Das ist doch ein bisschen eine Verzerrung der Daten. Ganz verstanden habe ich es noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitler noch mal.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Eine Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Teupen, okay?

Frau Teupen: Ja, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch mal eine Frage zu dem Schwellenwert, der im Rahmen dieser Therapie erreicht wird, und in der Relation zu den Mengen, mit denen ein Kind oder ein Patient artifiziell konfrontiert ist. Das Problem sind vor allen Dingen in Lebensmitteln versteckte Erdnussproteine und nicht die Handvoll Erdnüsse, die auf dem Tisch liegt und lockt. Wie hoch ist die Belastung durch solche versteckte Erdnussproteine in Relation zu der Schwelle, die durch diese Therapie entsteht? Ich weiß die Antwort aus Ihren Stellungnahmen, hätte sie aber gerne noch mal erläutert. Also, ich habe es so verstanden: Ungefähr einen Faktor 10 erhöht die Schwelle, wenn sie das erreichen. Welche Rolle spielen diese modifizierenden Kofaktoren, die vom IQWiG auch angeführt worden sind, dass die in dieser artifiziellen Situation, also in diesem Provokationstest nicht da sind, aber in der normalen Situation? Ist es denkbar, dass ein Kind, das, sagen wir mal, eine Belastung von 80 mg versehentlich aufnimmt und dann irgendwelche Kofaktoren hinzukommen, dann durch diese Kofaktoren nach oben schnell und diese Schwelle von 1.000 überschreitet? Oder welche Größenordnung, welchen Einfluss haben diese Kofaktoren, vor allen Dingen in diesem Niedrigdosisbereich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe keinen. – Frau Beyer.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Das mit den Kofaktoren ist eine sehr gute Frage. Zum einen wissen wir, dass nicht bei jeder akzidentellen Aufnahme eines Nahrungsmittels Kofaktoren beteiligt sind. Nicht immer treiben die Kinder parallel Sport oder haben parallel einen Infekt usw. Wir wissen aber auch aus Studien aus England, wo genau solche Kofaktoren in Bezug auf die Schwelle untersucht wurden, dass zwar eine Verschiebung der Schwelle da ist, aber nicht so dramatisch, wie Sie das gerade gesagt haben, sondern in der Regel geht diese Verschiebung um einen Schwellenwert. Bei den ganzen Berechnungen, die wir schon gehört haben, ist es mit der Erhöhung des Schwellenwertes so, dass da eine große Sicherheit sozusagen, wo wir die Kinder hinbringen, eingebaut ist mit dem, was normalerweise akzidentell aufgenommen wird. Das heißt, wir glauben, dass diese Kinder, selbst wenn zusätzlich ein Kofaktor bei einer akzidentellen Aufnahme hinzukommen würde, nach wie vor geschützt sind und wenn sie reagieren, dass die Reaktion dann milde oder nur moderat verläuft und nicht eine lebensbedrohliche Reaktion auftritt.

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

Herr Dr. Lange (GPA): Ich glaube, das ist ein Punkt, der noch nicht klar gesagt worden ist. Es hat sich in der Studie gezeigt, dass in den Folgeprovokationen die Reaktionen insgesamt schwächer verlaufen; auch das ist für die Eltern als Information sehr wichtig. Das heißt, die Patienten haben weniger schwere, weniger bedrohliche Symptome, und uns ist allen bewusst, dass es nicht darum geht, das Kind 100-prozentig zu schützen. Das ist einfach nicht möglich. Wenn ein Jugendlicher im Alter von 14 Jahren auf einer Party ist und vielleicht zum ersten Mal Alkohol zu sich nimmt und eine Handvoll M&Ms in seinen Mund wirft, von denen es heißt, das sind nur Schokoladen-M&Ms, können da immer noch Erdnüsse drin sein. Dann kann es auch sein, dass es mal eine größere Menge ist. Nur: Je höher wir die Schwelle haben, umso geringer wird die Wahrscheinlichkeit, dass so etwas passiert; darum geht es. Das geht dann langsam in den Bereich von Verkehrsunfall und ich weiß nicht was, wirklich seltenen Dingen, die passieren. Von häufig auf selten ist für diese Patienten ein riesiger Gewinn und ein riesiger Nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Ich hatte eigentlich noch eine zweite Frage, ich bin nur noch nicht dazu gekommen. Wenn ich die jetzt stellen darf?

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben bei den Provokationstests die Symptome der kleinen Patienten erfasst. Nun kann ich mir vorstellen, dass man so eine Reaktion, wenn sie dann kommt, nicht irgendwie nur so beobachtet, sondern dass man wahrscheinlich relativ frühzeitig eingreift. Also: Wie weit ist es möglich, im Rahmen dieser Provokationstests tatsächlich den Schweregrad der Reaktion zu erfassen, weil man vermutlich relativ früh eingreift? Vielleicht können Sie genauer beschreiben, wie da vorgegangen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das bitte? – Herr Hantke.

Herr Dr. Hantke (Aimmune Therapeutics): Ja, es konnten Notfallmedikamente verwendet werden. Die wurden auch erhoben; es sind auch Verbesserungen da, in der Verwendung von Adrenalin insbesondere. Das trägt aber auch zur Einschätzung des Schweregrads bei. Das heißt, wenn wir eine Intervention benötigen, dann ist es nicht mehr toleriert, sondern schon dosislimitierend. Das heißt, das geht auf jeden Fall mit in den Schweregrad ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, okay, oder Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, okay. – Sie würden das dann in Relation zu den Daten in Intervention setzen, okay. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Preukschat noch mal.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Ich habe nur noch zwei kurze Punkte, einmal zu den Kofaktoren. Aus meiner Sicht liegt keine Publikation vor, die den Einfluss eines der wichtigsten Kofaktoren bei den Kindern, nämlich die Infektionen, überzeugend untersucht. Die Publikation, die in der Stellungnahme mehrfach zitiert wurde, untersucht lediglich die Rolle der Kofaktoren Schlafmangel und körperliche Aktivität.

Noch ein weiterer Punkt Bezug nehmend auf das, was Dr. Lange vorhin gesagt hat: Es ist absolut plausibel, dass das Ziel der Therapie vor allem eine Verhinderung von schweren lebensbedrohlichen Reaktionen ist. In dem Zusammenhang möchte ich nur noch mal darauf hinweisen, dass wir diese schweren systemischen allergischen Reaktionen in den Studien nicht sehen, kaum sehen – ein Patient jeweils in jedem Arm – und ich mich angesichts der hohen Abbruchraten frage – 20 Prozent insgesamt, 10 Prozent Abbrüche wegen UE –, ob es nicht gerade diese sehr allergischen und sehr betroffenen Patientinnen sind, die in Gefahr sind für

diese systemischen allergischen Reaktionen, dass es vielleicht sogar die sind, die die Behandlung mit Palforzia vorzeitig abgebrochen haben. Ich denke, über die Möglichkeit muss man zumindest nachdenken, und das könnte eine Erklärung dafür sein, dass wir zum Glück diese schweren systemischen allergischen Reaktionen in der Studie nicht sehen und deshalb leider auf Basis dieser Daten keinen Zusatznutzen ableiten können.

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

Herr Prof. Dr. Schönermark (Aimmune Therapeutics): Dann von mir kurze zwei Sätze: Das Therapieziel ist die Desensibilisierung. Desensibilisierung heißt, eine große Menge Allergene möglichst zu ertragen und darauf nicht zu reagieren. 40 Prozent sind bei der höchsten Dosis am Ende der Therapie symptomfrei. 40 Prozent versus 0 Prozent im Placeboarm. Das sind die patientenrelevanten Endpunkte, Symptomfreiheit und auch Reduktion der Symptome. Das ist das wesentliche Therapieziel jeder Desensibilisierung, und die ist erfolgreich durchgeführt worden. Das möchte ich zum Schluss einfach noch mal erwähnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Blümchen jetzt noch mal. Das ist aber die letzte Wortmeldung. Dann bekommt Frau Abbenhaus das Schlusswort.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsklinikum Frankfurt): Ich wollte auf die Infektionen als Kofaktor eingehen. Also, so eine Studie können Sie nicht ethisch durchführen. Natürlich werden Sie nicht, wenn ein Kind eine Infektion hat, es einberufen und dann schauen, wie sich seine Reaktionsschwelle ändert. Das können Sie auch nicht mit Erwachsenen machen, weil dann unsere Endpunkte bei Provokation wie zum Beispiel Husten oder auch Rhinitis nicht gemessen werden können. Insofern können wir diesen Kofaktor Infektion sicherlich niemals richtig einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer hat sich jetzt noch gemeldet? – Herr Professor Wüstenberg von ALK-Abelló Arzneimittel GmbH. – Herr Wüstenberg.

Herr Prof. Dr. Wüstenberg (ALK-Abelló Arzneimittel): Vielen Dank. – Ich wollte nur noch kurz auf die geringere Art anaphylaktischer Reaktion eingehen. Wir haben es hier mit einem Studiensetting zu tun, wo die Patienten extrem gut geschult sind und extrem gut aufpassen. Da ist die Wahrscheinlichkeit einer solchen Reaktion viel seltener als im normalen Leben, wenn die Patienten nicht so gut aufpassen, nicht so geschult sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wüstenberg. – Ich nehme an, Frau Abbenhaus, Sie dürfen jetzt die zurückliegende anderthalb Stunde aus Ihrer Sicht zusammenfassen, wenn Sie dies möchten, bitte dafür aber nicht anderthalb Stunden zu veranschlagen, weil wir schon eine halbe Stunde über der Zeit sind. – Sie haben das Wort.

Frau Abbenhaus (Aimmune Therapeutics): Herzlichen Dank. – Ich glaube, die lebhafteste Diskussion und die energischen Wortbeiträge aller Beteiligten sprechen eine deutliche Sprache für sich und erlauben mir, mein Schlusswort etwas kürzer zu fassen. Ganz kurz ein Hinweis: Als pharmazeutischer Unternehmer wollen und werden wir uns nicht an Spekulationen beteiligen, ob es eventuell schwerere oder weniger schwere Patienten waren, die die Therapie abgebrochen haben, sondern wir können uns nur auf die Daten verlassen, die uns vorliegen.

Wir waren heute als Aimmune hier bei Ihnen als Vertreter all der Patienten, die sich für diese Entwicklung einer standardisierten qualitätskontrollierten Therapie eingesetzt haben. Das war unsere Aufgabe heute. Ich bin sehr dankbar, dass wir nach dieser engen Zusammenarbeit mit Behörden, Wissenschaft und anderen Patientenvertretern heute hier das erste Therapieallergen überhaupt in einem AMNOG-Prozess repräsentieren konnten. In unseren Studien zeigt sich aus unserer Sicht ganz deutlich, dass Palforzia ein wirksames Medikament ist, das einen erheblichen Effekt in patientenrelevanten Endpunkten zeigt und hochsignifikante Ergebnisse für Symptomfreiheit und Symptomschwere bei handhabbaren Nebenwirkungen vorweisen kann – und kurze Nebenwirkungen am Rande erwähnt. Damit ist es aus unserer Sicht ein Game Changer für Patienten mit Erdnussallergie. Wir hoffen, dass das entsprechend in der Bewertung Berücksichtigung findet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die uns doch sehr ausführlich Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen und selbstverständlich zu würdigen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ihnen, die Sie uns verlassen, einen schönen Resttag. – Für die Mitglieder des Unterausschusses: In einer Minute geht's weiter. Bitte sofort einloggen, weil wir bei der Hämophilie jetzt schon über eine halbe Stunde in Verzug sind. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:26 Uhr