

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea*
L., semen (Erdnüsse) (Erdnussallergie, ≥ 4 Jahre)

Vom 7. April 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse) (Palforzia) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) ist der 15. Oktober 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Oktober 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen

und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Palforzia) gemäß Fachinformation

Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.

Die Anwendung von Palforzia hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.04.2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse):

beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet gibt es keine zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung der Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie.
- zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt in dem Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Zur Behandlung der Erdnussallergie liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Behandlung von Nahrungsmittelallergien liegen einige wenige methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten und Leitlinien vor. Diese Literatur bezieht sich jedoch nicht speziell auf die Behandlung einer Erdnussallergie, sondern vor allem auf das (Notfall-) Management anaphylaktischer Reaktionen sowie die langfristige Behandlung einer IgE-vermittelten Lebensmittelallergie. Die Empfehlungen konzentrieren sich zum einen auf die Einhaltung einer allergeneliminierenden Diät sowie zum anderen auf die Bereitstellung und den Notfalleinsatz von Adrenalinautoinjektoren. Für das Anwendungsgebiet der Behandlung der Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie können derzeit ungeachtet einer Einschränkung bezüglich des Patientenalters aus der aggregierten Evidenz keine speziellen Empfehlungen abgeleitet werden.

Mangels spezifischer Empfehlungen zur Behandlung der Erdnussallergie sowie vor dem Hintergrund, dass keine Arzneimittel oder Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zugelassen sind, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie ein „beobachtendes Abwarten“ definiert. Bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im Rahmen einer Studie in allen Studienarmen eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei versehentlicher Exposition und klinischer Notwendigkeit der Einsatz von Notfallmedikation in allen Studienarmen möglich ist. Diese Notfallmedikation erfolgt nach Bedarf und stellt keine Standardtherapie zur Behandlung der Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, ist der Zusatznutzen von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht belegt.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden RCTs PALISADE (ARC003) und ARTEMIS (ARC010). Bei den Studien ARC003 und ARC010 handelt es sich jeweils um randomisierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Immuntherapie mit Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (kurz: Erdnussprotein) gegenüber Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 4-55 Jahren (ARC003) bzw. im Alter von 4-17 Jahren (ARC010).

Neben einer definierten Serumkonzentration an IgE-Antikörpern gegen Erdnuss innerhalb der letzten 12 Monate und / oder einem definierten mittleren Quaddeldurchmesser nach einem Erdnuss-Hautpricktest im Vergleich mit der Negativkontrolle wurde die Diagnose der Erdnussallergie im Rahmen einer Double-blind placebo-controlled Food Challenge (DBPCFC) bei Screening bestätigt. Einschlusskriterium waren dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 bzw. bei ≤ 300 mg in der Studie ARC010. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den Practical-Allergy (PRACTALL)-Leitlinien.

In der Studie ARC003 wurden 555 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Erdnussprotein (N = 416) oder mit Placebo (N = 139) zugeteilt. Die davon relevante Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren umfasst 374 Kinder im Erdnussprotein-Arm und 125 Kinder im Placeboarm. In der Studie ARC010 wurden 175 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Erdnussprotein (N = 132) oder mit Placebo (N = 43) zugeteilt. Die mediane Behandlungsdauer insgesamt betrug in der Studie ARC003 331 bzw. 328 Tage und in der Studie ARC010 259 bzw. 257 Tage im Interventions- bzw. Kontrollarm.

Das Dosierungsschema von Erdnussprotein unterteilt sich in eine initiale Dosisescalation von einem Tag, eine Dosissteigerungsphase (zwischen 20 und maximal 40 Wochen), bei der die Medikation täglich in 2-wöchigen Intervallen beginnend mit 3 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 mg aufdosiert wird, und eine Erhaltungsphase mit einer täglichen Dosis von 300 mg (24 bis 28 Wochen in ARC003 und 12 bis 16 Wochen in ARC010). Die Dosierung von Erdnussprotein erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation. Während der gesamten Studiendauer mussten die Patientinnen und Patienten eine erdnussvermeidende Diät einhalten.

Allergische Reaktionen wurden im Studienzentrum nach festgelegten Kriterien erhoben und nach Schweregrad eingestuft. Zur Behandlung von akuten allergischen Reaktionen konnten als Notfallmedikamente Antihistaminika und/oder Adrenalin, und, wenn indiziert, auch zusammen mit intravenösen Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonisten, Sauerstoff und/oder Steroiden erfolgen.

Nach Erreichen der maximalen Dauer der Erhaltungsphase wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beendet und eine DBPCFC (Exit-DBPCFC) durchgeführt. Primärer Endpunkt in beiden Studien war das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (in Studie ARC003 nur in Nordamerika von 600 mg Erdnussprotein) mit nicht mehr als milden Symptomen bei der Exit-DBPCFC. Darüber hinaus wurden im Studienverlauf weitere patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit dem Dossier über die beiden Phase-III-RCTs ARC003 und ARC010 hinaus zwei weitere Studien (ARC004 und ARC007) vorgelegt. Diese Studien werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Studie ARC004 ermöglicht als offene Verlängerungsstudie zur Studie ARC003 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie ARC007 hingegen ist zwar eine doppelblinde, in Nordamerika durchgeführte und placebokontrollierte RCT, in die Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit IgE-vermittelter Erdnussallergie eingeschlossen wurden, jedoch befanden sich die eingeschlossenen Patienten nach Abschluss der Aufdosierung nur zwei Wochen in der Erhaltungsphase. Darüber hinaus sind die mediane und mittlere Behandlungsdauer in Studie ARC007 mit weniger als 6 Monaten zu kurz, um Aussagen über Effekte einer Immuntherapie mit Erdnussprotein im Rahmen der Nutzenbewertung zu erlauben.

Insgesamt werden somit für die Nutzenbewertung Auswertungen der beiden Studien ARC003 und ARC010 herangezogen. Die Studien ARC003 und ARC010 sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien als auch der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weitestgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen in der per Protokoll definierten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein bei Studieneinschluss, der Behandlungsdauer sowie dem Ort der Durchführung. Die Unterschiede sind jedoch nicht gravierend, sodass die beiden Studien ARC003 und ARC010 metaanalytisch zusammengefasst werden können.

Ungeachtet dessen ergibt sich aufgrund des hohen Anteils der Studienabbrecher und den daraus resultierenden fehlenden Werten bei den im Rahmen der Exit-DBPCFC erhobenen Endpunkten, sowie den möglicherweise unvollständigen Beobachtungen der UE-Endpunkten bei einem Teil der Studienteilnehmenden ein hohes Verzerrungspotential der Ergebnisse. So brachen 21,5 % vs. 8,1 % (ARC003) bzw. 19,7 % vs. 7,0 % (ARC010) der Studienteilnehmer die Studie vorzeitig ab, und die jeweiligen Endpunkte wurden nicht bis zum Studienende weiterbeobachtet. In der Metaanalyse wurde aus diesem Grund für die UE-Endpunkte eine methodische Anpassung der Varianz vorgenommen, so dass insgesamt für diese Endpunkte dennoch von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen wird. Bei den Endpunkten, die im Rahmen der Exit-DBPCFC erhoben wurden, besteht weiterhin ein hohes Verzerrungspotential. Besonders bei Effekten zugunsten der Intervention ist die mögliche Verzerrung in Richtung eines Vorteils für die Intervention zu beachten.

Darüber hinaus liegen weitere Limitationen vor, die sich auf das gewählte Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung zurückführen lassen. So liegen für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, nur sehr begrenzt Daten vor. Auch sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen zu Kurzzeiteffekten einer Therapie mit Erdnussprotein möglich. Beides schränkt die Aussagesicherheit der Bewertung ein, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien ARC003 und ARC010 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen

In den Studien ARC003 und ARC010 mussten die Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Patientinnen und Patienten angewiesen, zur Erfassung möglicher allergischer Reaktionen das Studienzentrum zu kontaktieren. Weiterhin erfolgte eine Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studienvisite an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine zufällige Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen wurde die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst.

Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)

Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo)

getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.

Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.

Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.

Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptomfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.

Obgleich bezüglich der Symptomfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.

Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC

Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist

patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.

Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.

Lebensqualität

Food Allergy Independent Measure (FAIM), Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Studien ARC003 und ARC010 Auswertungen zu den Instrumenten *Food Allergy Independent Measure (FAIM)* und *Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)* vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der FAQLQ ist ein Instrument zur Erfassung von Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Der FAIM ist ein Instrument zur Erfassung des durch die Patientin bzw. den Patienten wahrgenommenen Risikos durch eine Lebensmittelallergie. Für beide Instrumente wurden sowohl Auswertungen zu patientenberichteten Versionen (für die Altersklassen 8 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre), als auch Auswertungen zu Befragungen der Eltern (für die Altersklassen 4 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) vorgelegt.

Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien durchgeführte Erhebung der Instrumente FAQLQ und FAIM nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation adäquat zu erfassen. So ergeben sich für beide Messinstrumente diverse methodische Einschränkungen vor dem Hintergrund der gewählten Erhebungszeitpunkte, des gewählten Settings, des Bezugszeitraums und des ausgewerteten Anteils von <70 % der Studienteilnehmer. Insgesamt liegen daher zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.

Diese Daten wären jedoch wichtig gewesen, um den Einfluss der Dauertherapie mit Erdnussprotein bei gleichzeitig beibehaltener erdnussvermeidender Diät auf die Patientinnen und Patienten beurteilen zu können.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.

Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.

Gesamtbewertung / Fazit

Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.

Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.

In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätsendpunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.

Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Palforzia mit dem Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. Die Anwendung kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das beobachtende Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Erdnussprotein liegen die Ergebnisse der beiden RCTs ARC003 und ARC010 vor, in der jeweils eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten untersucht wird.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Zusammenfassend zeigen sich bei der Morbidität unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in der Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung statistisch signifikante Vorteile, die jedoch in den Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich insbesondere für die Endpunkte Abbruch wegen UE und systemische allergische Reaktionen jeweils statistisch signifikante Nachteile für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten ableiten, während bei der Gesamtrate der SUE oder schwerwiegenden UE keine Vor- oder Nachteile gesehen werden. Insgesamt wird bei den Nebenwirkungen ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.

Aufgrund des gewählten Studiendesigns, der beschriebenen methodischen Limitationen sowie den daraus resultierenden Verzerrungen verbleiben insgesamt Unsicherheiten.

In der Gesamtschau ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen von Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet und kann zudem in der Obergrenze unterschätzt sein.

Unsicherheiten ergeben sich u.a. aufgrund der unsicheren Spanne des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für eine Therapie mit Erdnussprotein. Auch wird für die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Angaben zur Prävalenz von einer in der Versorgungsrealität vermutlich breiteren Spanne ausgegangen. Darüber hinaus wird auch aufgrund der Tatsache, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt, die zukünftig zunehmend auch Patientinnen und Patienten bis ins Erwachsenenalter umfassen wird, von einer Unterschätzung der Obergrenze ausgegangen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Palforzia (Wirkstoff: Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palforzia-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe sind unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist.

Der Patientin bzw. dem Patienten muss jederzeit Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für

Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Erdnussprotein bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Anaphylaxie und eosinophiler Ösophagitis.

Die Behandlung mit Erdnussprotein ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 17 Jahren und für Jugendliche bestimmt, die während der Behandlung das Erwachsenenalter erreichen. Für Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung das Erwachsenenalter erreichen, liegen nur sehr begrenzt Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase für Erdnussprotein als das hier zu bewertende Arzneimittel umfasst einen Zeitraum von insgesamt 22 Wochen. Aufgrund dieses vergleichsweise langen Zeitraums und der Tatsache, dass sich die Kosten der Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase nicht allein aus einer abweichenden Dossierung des Arzneimittels ergeben, sondern darüber hinaus aus zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, wird hier neben der üblicherweise ausschließlich berücksichtigten Erhaltungsphase für die Abbildung des Verbrauchs zusätzlich die initiale Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase berücksichtigt. In der Regel erfolgt nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)					
Initiale Aufdosierung	1 x 0,5 mg 1 x 1 mg 1 x 1,5 mg 1 x 3 mg 1 x 6 mg	1 x 0,5 mg 1 x 1 mg 1 x 1,5 mg 1 x 3 mg 1 x 6 mg	2 x 0,5 mg + 11 x 1 mg	1	2 x 0,5 mg + 11 x 1 mg
Dosissteigerung –					
Stufe 1	3 mg	3 mg	3 x 1 mg	14	42 x 1 mg
Stufe 2	6 mg	6 mg	6 x 1 mg	14	84 x 1 mg
Stufe 3	12 mg	12 mg	2 x 1 mg + 1 x 10 mg	14	28 x 1 mg + 14 x 10 mg
Stufe 4	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	14	14 x 20 mg
Stufe 5	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	14	28 x 20 mg
Stufe 6	80 mg	80 mg	4 x 20 mg	14	56 x 20 mg
Stufe 7	120 mg	120 mg	1 x 20 mg + 1 x 100 mg	14	14 x 20 mg + 14 x 100 mg
Stufe 8	160 mg	160 mg	3 x 20 mg + 1 x 100 mg	14	42 x 1 mg + 14 x 100 mg
Stufe 9	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	14	28 x 100 mg
Stufe 10	240 mg	240 mg	2 x 20 mg + 2 x 100 mg	14	28 x 20 mg + 28 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Stufe 11	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	14	14 x 300 mg
Erhaltungsphase	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	210 -365	210 x 300 mg - 365 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaega L., semen (Erdnüsse)					
Erdnussprotein - Aufdosierung initial 0,5 mg / 1 mg	13 PUL	26,87 €	1,77 €	0,94 €	24,16 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 1 1 mg	48 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 2 1 mg	96 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein – Dosissteigerung - Stufe 3 1 mg / 10 mg	48 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 4 20 mg	16 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 5 20 mg	32 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 6 20 mg	64 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 7 20 mg / 100 mg	32 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 8 20 mg / 100 mg	64 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 9 100 mg	32 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 10 20 mg / 100 mg	64 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 11 100 mg und Erhaltungstherapie 300 mg	15 PUL	240,81 €	1,77 €	13,16 €	225,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: PUL = Pulver					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Der Patientin bzw. dem Patienten muss laut Fachinformation während der Behandlung mit Palforzia Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion verordnet werden.

Ungeachtet dessen sind Erdnussallergiker aufgrund des Anaphylaxierisikos grundsätzlich dazu

angehalten, Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion bei sich zu führen². In der Konsequenz können die aufgrund patientenindividuell unterschiedlich häufiger Gabe patientenindividuellen Kosten für Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, wie auch unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen.

Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe sind unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind derzeit nicht bezifferbar und fallen darüber hinaus im Rahmen der Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase bei einer Behandlung mit Erdnussprotein in einer patientenindividuell unterschiedlichen Häufigkeit an.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Anwendung		Anzahl pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)	Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion	Epinephrin 1 Fertigpen	66,64 €	patientenindividuell unterschiedlich
	Ärztliche Überwachung im Rahmen der Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase	Nicht bezifferbar ³		patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion	Epinephrin 1 Fertigpen	66,64 €	patientenindividuell unterschiedlich

Stand Lauer-Tab: 15. März 2022

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

² Deutsche Leitlinie zur Akuttherapie und Management der Anaphylaxie, Update 2021:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-025I_S2k_Akuttherapie-Management-Anaphylaxie_2021-10.pdf

³ Die anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht bezifferbar.

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Am 14. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Oktober 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Februar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 22. Februar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. März 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. März 2022 15. März 2022 22. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. April 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken