

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*AR101, entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L.,
semen (Erdnüsse) (Palforzia®)*

Aimmune Therapeutics Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien ARC003, ARC004, ARC010 und ARC007 einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	39
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	39

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
a. n. k.	anderorts nicht klassifiziert
AIT	Allergen-Immuntherapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CHMP	Committee for Medicinal Product
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBPCFC	Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge
FAIM	Food Allergy Independent Measure
FAQLQ	Food Allergy Quality of Life Questionnaire
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
ITT	Intention to treat
kUA/l	Kilo-Units of Allergen-specific IgE
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligram
MID	Minimal important difference
MTD	Maximal tolerierte Dosis
MW	Mittelwert
OIT	Orale Immuntherapie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PF	Parent Form
PRACTALL	Practical Allergy
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SF	Subject Form
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPT	Haut-Pricktest (skin prick test)
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	Wochen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Aimmune Therapeutics Germany GmbH
Zuständige Kontaktperson:	Kim Abbenhaus VP & General Manager DACH kabbenhaus@aimmune.com
Anschrift:	Mies-van-der-Rohe-Straße 6 80807 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Aimmune Therapeutics Ireland Limited
Anschrift:	Block B The Crescent Building Northwood Crescent Northwood Dublin 9 Co. Dublin D09 C6X8 Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	AR101
Handelsname:	Palforzia®
ATC-Code:	V01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50049
Pharmazentralnummer (PZN)	16903164 16903170 16903187 16903201 16903218 16903224 16903230 16903247 16903253 16903276 16903282 16903299 16903307
ICD-10-GM-Code	T78.1 Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert T78.4 Allergie, nicht näher bezeichnet K52.2 Allergische und alimentäre Gastroenteritis und Kolitis -Gastroenteritis oder Kolitis durch Nahrungsmittelallergie L23.6 Allergische Kontaktdermatitis durch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Nahrungsmittel bei Hautkontakt</p> <p>L27.2 Dermatitis durch aufgenommene Nahrungsmittel</p> <p>T78.0 Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit</p>
Alpha-ID	<p>I81502 - T78.0 - Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittel a.n.k.</p> <p>I81501 - T78.0 - Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit</p> <p>I564 - T78.1 - Allergie gegen Nahrungsmittel</p> <p>I97198 - T78.1- Allergische Reaktion durch Nahrungsmittel a.n.k.</p> <p>I120131 - T78.1 - Erdnussprotein-Allergie</p> <p>I87720 - T78.2 - Allergischer Schock</p> <p>I565 - T78.2 - Anaphylaktischer Schock</p> <p>I16144 - T78.2 - Anaphylaxie</p> <p>I15533 - T78.4 - Allergische Reaktion</p> <p>I90981 - K52.2 - Allergische gastrointestinale Reaktion durch Nahrungsmittel</p> <p>I69690 - K52.2 - Diarrhoe durch Nahrungsmittelallergie</p> <p>I70677 - K52.2 - Enteritis durch Nahrungsmittelallergie</p> <p>I71985 - K52.2 - Gastroenteritis durch Nahrungsmittelallergie</p> <p>I74963 - K52.2 - Kolitis durch Nahrungsmittelallergie</p> <p>I90927 - L23.6 - Allergie durch Hautkontakt mit Nahrungsmitteln</p> <p>I6002 - L23.6 - Allergische Kontaktdermatitis durch Hautkontakt mit Nahrungsmitteln</p> <p>I6078 - L27.2 - Dermatitis durch Nahrungsmittel</p> <p>I89681 - L27.2 - Dermatitis durch verspeiste Nahrungsmittel</p> <p>I6076 - L27.2 - Hautallergie durch aufgenommene Nahrungsmittel</p> <p>I6223 - L50.0 - Allergische Urtikaria</p> <p>I94162 - L50.0 - Urtikaria durch Nahrungsmittel</p>

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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.</p> <p>Die Anwendung von Palforzia hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p>	17.12.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Vorfeld der Einreichung des Dossiers haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden (zVT). Die aktuellen Therapieoptionen einer Erdnussallergie beschränken sich auf eine strikte Vermeidung von Erdnüssen sowie die Behandlung allergischer Symptome durch den Notfalleinsatz von Adrenalinautoinjektoren beschränkt. In beiden Beratungsgesprächen wurde daher vom G-BA „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Aimmune Therapeutics Germany GmbH stimmt mit der Entscheidung des G-BAs überein und benennt „**beobachtendes Abwarten**“ als zVT. In den zum Nachweis des Zusatznutzens von Palforzia[®] herangezogenen Studien wurde beobachtendes Abwarten mittels Placebo-Behandlung und einer strikten Erdnussvermeidung in allen Studienarmen operationalisiert. Bei versehentlicher Exposition und klinischer Notwendigkeit war zudem der Zugang zu Notfallmedikation in beiden Studienarmen nach Bedarf möglich.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

AR101 (Palforzia®) ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Therapie kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, weiter fortgeführt werden. Die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von AR101 wird gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT „beobachtendes Abwarten“ vorgenommen. Als für die Nutzenbewertung relevant gemäß §35a SGB V wurden die randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien ARC003, ARC007 und ARC010 sowie ARC004 als Folgestudie ausgewählt. Es wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt.

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien ARC003, ARC004, ARC010 und ARC007 einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
I. Morbidität		
<i>Desensibilisierung gegen Erdnuss</i>		Beträchtlich
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (kumulativ 2043 mg)		
ARC003	RR = 20,778 (6,763-63,832) p<0,0001 50,27 % vs. 2,42 %	
+ARC004	Nach 28 W ^a : 74,1 % / Nach 56 W ^a : 80,6 %	
ARC010	RR= 25,083 (3,596-174,968) p<0,0001 58,33 % vs. 2,33 %	
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein (kumulativ 1043 mg)		
ARC003	RR = 16,667 (7,041-39,449) p<0,0001 67,2 % vs. 4,03 %	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens	
+ARC004	Nach 28 W ^a : 82,1 % / Nach 56 W ^a : 80,6 %		
ARC010	RR = 7,329 (2,862-18,774) p<0,0001 68,18 % vs. 9,3 %		
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg)			
ARC003	RR = 9,5 (5,2298-17,257) p<0,0001 76,61 % vs. 8,06 %		
+ARC004	Nach 28 W ^a : 90,2 % / Nach 56 W ^a : 83,9 %		
ARC010	RR = 4,514 (2,2743-8,9596) p<0,0001 73,48 % vs. 16,28 %		
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein			
ARC004	Nach 28 W ^a : 44,6 % / Nach 56 W ^a : 67,7 %		
Tolerieren der im Screening nicht tolerierten 100 mg Erdnussprotein			
ARC003	RR = 3,021 (2,2305-4,0911) p<0,0001 77,96 % vs. 25,81 %		
+ARC004	Nach 28 W ^a : 90,2 % / Nach 56 W ^a : 83,9 %		
ARC010	RR = 2,581 (1,6245-4,1007) p<0,0001 78,03 % vs. 30,23 %		
Veränderung der maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein (mg) zur Baseline			
ARC003	Hedges' g = 1,557 (1,332-1,782) 621,972 mg (406,923) vs. 57,985 mg (172,302)		
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 554,95 mg (617,04) / Nach 56 W ^a : 930,77 mg (462,83)		
ARC010	Hedges' g = 1,468 (1,091-1,845) 634,553 mg (414,647) vs. 85,97 mg (213,312)		
Reduktion der Symptomschwere		Beträchtlich	
Maximale Symptomschwere in allen Dosen der Exit-DBPCFC			
ARC003	≥ Mild: RR = 0,639 (0,588-0,695), p<0,0001, 62,37 % vs. 97,58 % ≥ Moderat: RR = 0,438 (0,36-0,53), p<0,0001, 30,38 % vs. 69,35 % ≥ Schwer: RR = 0,487 (0,248-0,96), p = 0,0445, 5,11 % vs. 10,48 %		
ARC010	≥ Mild: RR = 0,6439 (0,5672-0,731), p<0,0001, 64,39 % vs. 100 % ≥ Moderat: RR = 0,362 (0,25-0,54), p<0,0001, 22,73 % vs. 62,79 % ≥ Schwer: RR = 0,279 (0,099-0,79), p = 0,0179, 4,55 % vs. 16,28 %		
Maximale Symptomschwere bis 100 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC			
ARC003	≥ Mild: RR = 0,3486 (0,295-0,412), p<0,0001, 30,65 % vs. 87,9 % ≥ Moderat: RR = 0,361 (0,27-0,48), p<0,0001, 17,74 % vs. 49,19 % ≥ Schwer: RR = 0,867 (0,315-2,38), p = 0,7837, 3,49 % vs. 4,03 %		
ARC010	≥ Mild: RR = 0,386 (0,2972-0,5007, p<0,0001, 34,09 % vs. 88,37 % ≥ Moderat: RR = 0,223 (0,12-0,413), p<0,0001, 9,85 % vs. 44,19 % ≥ Schwer: RR = 0,326 (0,085-1,247), p = 0,1029, 3,03 % vs. 9,3 %		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
Veränderung der maximalen Symptomschwere in der ersten nicht mehr tolerierten Dosis des Screenings zur selben Dosis in der Exit-DBPCFC (in Schweregraden 1 bis 3)		
ARC003	Hedges' g = -1,5 (-1,738 - -1,262), p<0,0001 -1,7568 (0,6651) vs. -0,6379 (0,9269)	
ARC010	Hedges' g = -1,07 (-1,51- -0,64), p<0,0001 -1,5243 (0,6545) vs. -0,7586 (0,9124)	
<i>Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnusseexposition</i>		Beträchtlich
Symptomfreiheit in allen Dosen der DBPCFC		
ARC003	RR = 15,5556 (5,0479-47,9357) p<0,0001 37,63 vs. 2,42 %	
+ ARC004 ^b	Nach 28 W ^a : 45,5 % / Nach 56 W ^a : 58,1 %	
ARC010	RR = 34,737 (2,19-551,034) p<0,0001 39,39 % vs. 0 %	
Symptomfreiheit bis 100 mg Erdnussprotein in der DBPCFC		
ARC003	RR = 5,7333 (3,5504-9,2585) p<0,0001 69,35 % vs. 12,1 %	
ARC010	RR = 4,8321 (2,2788-10,2463) p<0,0001 67,42 % vs. 13,95 %	
<i>Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC^c</i>		Beträchtlich
ARC003	Screening: RR = 0,718 (0,59-0,87), p = 0,0018, 41,13 % vs. 57,26 % Exit: RR = 0,151 (0,101-0,224), p<0,0001, 7,53 % vs. 50 %	
ARC004	Exit: Nach 28 W ^a : 21,4 % / Nach 56 W ^a : 3,2 %	
ARC010	Screening: RR = 0,945 (0,50-1,78), p = 0,8603, 21,97 % vs. 23,26 % Exit: RR = 0,1396 (0,038-0,516), p = 0,0023, 2,27 % vs. 16,28 %	
<i>Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss</i>		Nicht quantifizierbar
Anteil Patienten mit mindestens 1 allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen		
ARC003	Gesamt: RR = 0,821 (0,45-1,51), p = 0,5275, 8,60 % vs. 10,48 % Erhaltungsphase: RR = 0,6 (0,22-1,66), p = 0,319, 2,96 % vs. 4,84%	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 6,3 % / Nach 56 W ^a : 19,4 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,65 (0,32-1,34), p = 0,2502, 13,64 % vs. 20,93 % Erhaltungsphase: RR = 0,41 (0,12-1,45), p = 0,226, 3,79 % vs. 9,3%	
ARC007	RR = 0,2493 (0,114-0,543), p = 0,0002, 2,67 % vs. 10,71 %	
<i>Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks</i>		Kein Zusatznutzen
ARC003, ARC004, ARC007, ARC010	In allen herangezogenen Studien erlitt lediglich eine Patientin im Placebo-Arm der Studie ARC003 einen anaphylaktischen Schock. Es wurde kein weiteres UE als Schock erfasst.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
Modulierung des Immunsystems		Beträchtlich
Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration in kAU/L		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = 0,718 (0,498-0,937), p<0,0001, Gesamt: Hedges' g = -0,062 (-0,289-0,165), p = 0,5936	
+ ARC004	Baseline ARC003: 146,21 (223,798) kAU/L Nach 28 W ^a : 93,5 (153,8) kAU/L / Nach 56 W ^a : 73,08 (127,3) kAU/L	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = 0,555 (0,164-0,946), p = 0,0058 Gesamt: Hedges' g = 0,062 (-0,3182-0,4427), p = 0,7508	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = 0,872 (0,666-1,079) p<0,0001	
Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration in mgA/L		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = 1,801 (1,549-2,053), p<0,0001 Gesamt: Hedges' g = 2,049 (1,774-2,325), p<0,0001	
+ ARC004	Ende ARC003: 1,173 (2,093) mgA/L Nach 28 W ^a : 1,119 (0,56) mgA/L / Nach 56 W ^a : 1,22 (0,59) mgA/L	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = -0,692 (-1,09- -0,293), p=0,0007 Gesamt: Hedges' g = -1,428 (-1,855- -1,001), p<0,0001	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = 2,415 (2,146-2,684), p<0,0001	
Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest in mm		
ARC003	Ende DS: Hedges' g = -0,542 (-0,76- -0,325), p<0,0001 Gesamt: Hedges' g = -0,66 (-0,88- -0,439), p<0,0001	
+ ARC004	Ende ARC003: 11,953 (4,884) mm Nach 28 W ^a : 7,274 (3,347) mm / Nach 56 W ^a : 6,962 (3,137) mm	
ARC010	Ende DS: Hedges' g = n. b. Gesamt: Hedges' g = -0,756 (-1,135- -0,378), p=0,0001	
ARC007	Ende DS: Hedges' g = -0,739 (-0,967- -0,512), p<0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
II. Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<i>Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität (mittels FAQLQ)</i>		Nicht quantifizierbar
FAQLQ Total Score, Subjects Form 8 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,171 (0,509-0,166), p = 0,3233 Anzahl Responder: 46,67 % vs. 50 %, p = 0,6977	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 56,7 % / Nach 56 W ^a : 25 %	
ARC010	Hedges' g = -1,072 (-1,774- -0,369), p = 0,0037 Anzahl Responder: 48,48 % vs. 14,29 %, p = 0,0274	
ARC007	Hedges' g = 0,3519 (0,0315-0,672), p = 0,033 Anzahl Responder: 51,61 % vs. 48,75 %, p = 0,6789	
FAQLQ Total Score, Subjects Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,132 (0,608-0,344), p = 0,5931 Anzahl Responder: 36,92 % vs. 39,13 %, p = 0,8509	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 52,9 % / Nach 56 W ^a : 66,7 %	
ARC010	Hedges' g = -0,444 (-1,2115-0,3231), p = 0,2788 Anzahl Responder: 60 % vs. 27,27 %, p = 0,0704	
ARC007	Hedges' g = 0,327 (-0,101-0,754), p = 0,139 Anzahl Responder: 43,33 % vs. 54,55 %, p = 0,3001	
FAQLQ Total Score, Parents Form 4 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = 0,050 (0,207-0,307), p = 0,7064 Anzahl Responder: 32,47 % vs. 28,92 %, p = 0,5589	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 11,1 % / Nach 56 W ^a : 0 %	
ARC010	Hedges' g = -0,222 (-0,68-0,2356), p = 0,3473 Anzahl Responder: 35,56 % vs. 30,77 %, p = 0,6511	
ARC007	Hedges' g = 0,067 (-0,296-0,162), p = 0,567 Anzahl Responder: 32,64 % vs. 33,05 %, p = 0,9407	
FAQLQ Total Score, Parents Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,407 (0,908-0,094), p = 0,1167 Anzahl Responder: 31,67 % vs. 14,29 %, p = 0,1233	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 37,5 % / Nach 56 W ^a : 83,3 %	
ARC010	Hedges' g = -0,517 (-1,297-0,263), p = 0,215 Anzahl Responder: 34,78 % vs. 45,45 %, p = 0,7094	
ARC007	Hedges' g = 0,2448 (-0,20-0,69), p = 0,288 Anzahl Responder: 32,14 % vs. 30 %, p = 1	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
Wahrgenommenes Risiko durch die eigene Erdnussallergie (mittels FAIM)		Nicht quantifizierbar
FAIM Total Score, Subjects Form 8 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,242 (0,576-0,091), p = 0,1578 Anzahl Responder: 50,46 % vs. 41,18 %, p = 0,2732	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 45,2 % / Nach 56 W ^a : 55,6 %	
ARC010	Hedges' g = -0,6277 (-1,335-0,08), p = 0,0941 Anzahl Responder: 57,69 % vs. 28,57 %, p = 0,0786	
ARC007	Hedges' g = 0,0243 (-0,295-0,344), p = 0,8825 Anzahl Responder: 44,79 % vs. 41,94 %, p = 0,7238	
FAIM Total Score, Subjects Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,2681 (0,72-0,184), p = 0,2511 Anzahl Responder: 51,43 % vs. 34,62 %, p = 0,1424	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 72,7 % / Nach 56 W ^a : 60 %	
ARC010	Hedges' g = -1,04 (-1,961- -0,118), p = 0,0368 Anzahl Responder: 60 % vs. 12,5 %, p = 0,0228	
ARC007	Hedges' g = -0,057 (-0,496-0,383), p = 0,8029 Anzahl Responder: 42,37 % vs. 43,33 %, p = 0,931	
FAIM Total Score, Parents Form 4 - 12 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,232 (0,494-0,029), p = 0,0832 Anzahl Responder: 42,86 % vs. 39,74 %, p = 0,6358	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 54,5 % / Nach 56 W ^a : 75 %	
ARC010	Hedges' g = -0,2937 (-0,849-0,262), p = 0,3095 Anzahl Responder: 43,86 % vs. 36,84 %, p = 0,5916	
ARC007	Hedges' g = -0,296 (-0,54- -0,052), p = 0,0181 Anzahl Responder: 45,03 % vs. 29,52 %, p = 0,0104	
FAIM Total Score, Parents Form 13 - 17 Jahre		
ARC003	Hedges' g = -0,403 (0,881 - 0,076), p = 0,1039 Anzahl Responder: 43,94 % vs. 30,43 %, p = 0,2558	
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 64,7 % / Nach 56 W ^a : 80 %	
ARC010	Hedges' g = -0,578 (-1,46-0,304), p = 0,2277 Anzahl Responder: 38,98 % vs. 11,11 %, p = 0,1362	
ARC007	Hedges' g = -0,057 (-0,496-0,383), p = 0,8029 Anzahl Responder: 42,37 % vs. 43,33 %, p = 0,931	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
III. Sicherheit		
<i>UEs, SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führen</i>		Gesamt: Geringerer Nutzen
Unerwünschte Ereignisse (UEs)		
ARC003	Gesamt: RR = 1,0367 (0,995-1,081), p = 0,0327, 98,7% vs. 95,2% Erhaltungsphase: RR = 0,957 (0,85-1,08), p = 0,48, 72,6% vs. 75,8%	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 82,66 % / Nach 56 W ^a : 87,1 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,008 (0,958-1,061), p = 0,571, 98,48 % vs. 97,67 % Erhaltungsphase: RR = 0,967 (0,79-1,19), p = 0,77, 72 % vs. 74,4 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,047 (1,009-1,087), p = 0,0034, 99,1 % vs. 94,6 %	
Nicht erkrankungsbezogene UEs ^d		
ARC003	Gesamt: RR = 0,9797 (0,924-1,039), p = 0,519, 90,86 % vs. 92,74 % Erhaltungsphase: RR = 0,872 (0,77-0,99), p = 0,055, 64% vs. 73,4%	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 74,3 % / Nach 56 W ^a : 77,4 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,915 (0,8493-0,9862), p = 0,12, 89,4% vs. 97,7% Erhaltungsphase: RR = 0,914 (0,73-1,14), p = 0,45, 65,9% vs. 72,1%	
ARC007	Gesamt: RR = 0,9499 (0,833-0,914), p = 0,1886, 83,6 % vs. 88,1 %	
Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)		
ARC003	Gesamt: RR = 5,333 (0,715-39,806), p = 0,085, 4,3 % vs. 0,81 % Erhaltungsphase: RR = 5,697 (0,33-97,99), p = 0,21, 2,15 % vs. 0 %	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 9,68 % / Nach 56 W ^a : 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,9925 (0,041-23,925), p = 1,00, 0,8 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,991(0,677-13,212), p = 0,1574, 3,6 % vs. 1,2 %	
Nicht erkrankungsbezogene schwere UEs (CTCAE ≥ 3) ^d		
ARC003	Gesamt: RR = 2,667 (0,337-21,11), p = 0,462, 2,15 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 3,01 (0,16-55,63), p = 0,576, 1,08 % vs. 0 %	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 0,9 % / Nach 56 W ^a : 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 0,748 (0,126-4,432), p = 1,00, 0,89 % vs. 1,19 %	
Schwerwiegende UEs (SUEs)		
ARC003	Gesamt: RR = 2,667 (0,337-21,11), p = 0,462, 2,15 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 1,333 (0,15-11,8), p = 1,0, 1,08 % vs. 0,8 %	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 3,23 % / Nach 56 W ^a : 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,163 (0,015-1,1752), p = 0,1498, 0,8 % vs. 4,7 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
ARC007	Gesamt: RR = 0,4985 (0,071-3,508), p = 0,6034, 0,59 % vs. 1,19 %	
Nicht erkrankungsbezogene schwerwiegende UEs (SUEs) ^d		
ARC003	Gesamt: RR = 1,337 (0,148-12,076), p = 1,00, 1,08 % vs. 0,8 % Erhaltungsphase: RR = 1 (0,105-9,526), p = 1,00, 0,81 % vs. 0,81 %	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 0,9 % / Nach 56 W ^a : 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,163 (0,015-1,175), p = 0,1498, 0,8 % vs. 4,7 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 0,4985 (0,071-3,508), p = 0,6034, 0,59 % vs. 1,19 %	
UEs, die zum Therapieabbruch führen		
ARC003	Gesamt: RR = 7,167 (1,76-29,15), p = 0,0008, 11,56 % vs. 1,51 % Erhaltungsphase: RR = 0,99 (0,99-1), p = 0,576, p = 1, 1,1% vs. 0%	Geringerer Nutzen
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 2,8 % / Nach 56 W ^a : 3,2 %	
ARC010	Gesamt: RR = 3,91 (0,523-29,197), p = 0,191, 9,1 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 4,088 (1,646-10,153), p = 0,0007, 12,17 % vs. 2,98 %	
Nicht erkrankungsbezogene UEs, die zum Therapieabbruch führen ^d		
ARC003	Gesamt: RR = 7,037 (0,415-119,24), p = 0,073, 2,69 % vs. 0 % Erhaltungsphase: RR = 0,0054 (0,041-24,523), p = 1, 0,27 % vs. 0%	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 0,9 % / Nach 56 W ^a : 0 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,977 (0,1044-9,1510), p = 1,00, 2,27 % vs. 2,33 % Erhaltungsphase: RR = n. b., p = n. b., 0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,7418 (0,615-12,23), p = 0,2362, 3,26 % vs. 1,19 %	
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>		
Hypersensitivität (= allergische Reaktionen)		
ARC003	Gesamt: RR = 1,26 (1,114-1,425), p < 0,0001, 87,4 % vs. 69,4 % Erhaltungsphase: RR = 1,17 (0,92-1,5), p = 0,191, 45,4% vs. 38,7 %	Geringerer Nutzen
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 48,6 % / Nach 56 W ^a : 54,8 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,214 (1,024-1,441), p = 0,0083, 93,2 % vs. 76,7 % Erhaltungsphase: RR = 1,95 (1,14-3,35), p = 0,005, 50 % vs. 25,6 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,223 (1,1139-1,3417), p < 0,0001, 91,7 % vs. 75 %	
Anaphylaktische Reaktionen (= systemische allergische Reaktionen)		
ARC003	Gesamt: RR = 4,4167 (1,63- 11,96), p = 0,0009, 14,3 % vs. 3,2 % Erhaltungsphase: RR = 4,5 (1,086-18,65), p = 0,02, 7,3 % vs. 1,6 % Anaphylaxie ^e : 1 Ereignis AR101 vs. 0 Ereignisse in Placebo	Geringerer Nutzen
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 6,4 % / Nach 56 W ^a : 16,1 % Anaphylaxie ^e : 2 Ereignisse Kohorte 1, 0 Ereignisse Kohorte 3A	
ARC010	Gesamt: RR = 5,2121 (0,71-38,16), p = 0,0752, 12,1 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = 2,61 (0,34-20,25), p = 0,456, 6,1% vs. 2,3 %	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
	Anaphylaxie ^e : 0 Ereignisse AR101 vs. 0 Ereignisse Placebo	
ARC007	Gesamt: RR = 1,921 (0,964-3,828), p = 0,0478, 10,7 % vs. 5,4 % Anaphylaxie ^e : 4 Ereignisse AR101 vs. 0 Ereignisse Placebo	
UE mit gastrointestinalen Symptomen		
ARC003	Gesamt: RR = 1,237 (1,09-1,4), p = <0,001, 85,8 % vs. 69,4 % Erhaltungsphase: RR = 1,24 (0,95-1,62), p = 0,1, 43% vs. 34,7 %	Geringerer Nutzen
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 44,0 % / Nach 56 W ^a : 58,1 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,204 (1,01-1,43), p = 0,0105, 92,4 % vs. 76,7 % Erhaltungsphase: RR = 1,63 (1,0-2,65), p = 0,029, 49,2% vs. 30,2 %	
ARC007	Gesamt: RR = 1,537 (1,34-1,763), p <0,0001, 87,8 % vs. 57,1 %	
Versehentliche Exposition mit Nahrungsmittelallergenen		
ARC003	Gesamt: RR = 0,64 (0,4643-0,8867), p = 0,0086, 20,7 % vs. 32,86 % Erhaltungsphase: RR = 0,44 (0,27-0,72), p = 0,001, 8,6% vs. 19,4%	Nicht quantifizierbar
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 13,8 % / Nach 56 W ^a : 22,6 %	
ARC010	Gesamt: RR = 0,652 (0,316-1,342), p = 0,2502, 13,6 % vs. 20,9 % Erhaltungsphase: RR = 0,407 (0,11-1,45), p = 0,226, 3,8% vs. 9,3%	
ARC007	Gesamt: RR = 0,4181 (0,257-0,68), p = 0,0003, 7,72 % vs. 18,45 %	
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation nach UE		
ARC003	Gesamt: RR = 2,167 (1,06-4,434), p = 0,026, 14 % vs. 6,5 % Erhaltungsphase: RR = 2 (0,708-5,652), p = 0,178, 6,5 % vs. 3,2 %	Geringerer Nutzen
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 6,4 % / Nach 56 W ^a : 12,9 %	
ARC010	Gesamt: RR = 2,932 (0,382-2,483), p = 0,454, 6,8 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = 2,977 (0,164-54,201), p = 0,573, 3,0 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 2,0495 (1,013-4,146), p = 0,0386, 10,98 % vs. 5,36 %	
<i>UEs, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen</i>		
Unterbrechung der Dosierung aufgrund eines UE		
ARC003	Gesamt: RR = 1,469 (1,095-1,969), p = 0,006, 34,8 % vs. 29,8 % Erhaltungsphase: RR = 1,18 (0,77-1,81), p = 0,438, 21 % vs. 17,7 %	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 28,4 % / Nach 56 W ^a : 25,8 %	
ARC010	Gesamt: RR = 1,201 (0,78-1,851), p = 0,114, 44,7 % vs. 37,2 % Erhaltungsphase: RR = 1,95 (0,81-4,72), p = 0,389, 22,7% vs.11,6%	
ARC007	Gesamt: RR = 1,463 (1,107-1,933), p = 0,0051, 40,1 % vs. 27,4 %	
Reduktion der Dosierung aufgrund eines UE		
ARC003	Gesamt: RR = 2,80 (1,50-5,223), p = 0,0004, 22,6 % vs. 8,1 % Erhaltungsphase: RR = 2,33 (0,71-7,69), p = 0,147, 5,6 % vs. 2,4 %	Kein größerer Schaden
+ ARC004	Nach 28 W ^a : 1,8 % / Nach 56 W ^a : 6,5 %	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt AR101 vs. Placebo: Effektschätzer / Hedges' g (95 % KI), p-Wert, N (%), Veränderung zur Baseline (SD)	Ausmaß des Zusatz- nutzens
ARC010	Gesamt: RR = 7,492 (1,043-53,85), p = 0,0124, 17,4 % vs. 2,3 % Erhaltungsphase: RR = 4,962 (0,289-85,132), p = 0,1962, 5,3 % vs. 0 %	
ARC007	Gesamt: RR = 3,933 (2,016-7,673), p < 0,0001, 21,1 % vs. 5,4 %	
Veränderung im Asthmakontrolltest (ACT)		
ARC003	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,0804 (-0,4825-0,3218), p = 0,6985 12 - 17 Jahre: Hedges' g = -0,1208 (-0,6687-0,4272), p = 0,6715	
+ ARC004	4 - 11 Jahre Baseline ARC003: 23,213 (1,926) Nach 28 W ^a : 24,105 (2,132) / Nach 56 W ^a : 24 (1,414) 12 - 17 Jahre Baseline ARC003: 23,555 (2,929) Nach 28 W ^a : 24,957 (1,988) / Nach 56 W ^a : 23,4 (4,159)	Kein größerer Schaden
ARC010	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,3836 (-1,2059-0,4386), p = 0,3763 12 - 17 Jahre: Hedges' g = -0,1517 (-1,1962-0,8929), p = 0,7926	
ARC007	4 - 11 Jahre: Hedges' g = -0,1281 (-0,531-0,2749), p = 0,5385 12 - 17 Jahre: Hedges' g = 0,4413 (-0,1013-0,9838), p = 0,1186	
<p>^a Die Studie ARC004 ist eine einarmige Folgestudie von ARC003. Die Kohorte 1 wurde für 28 Wochen und die Kohorte 3A für 56 Wochen weiter mit AR101 behandelt.</p> <p>^b In der Studie ARC004 wurde die <i>DBPCFC</i> um eine weitere Dosis von 2000 mg Erdnussprotein bzw. Placebo erweitert (kumulativ 4043 mg). Die Ergebnisse sind daher nur bedingt mit der Studie ARC003 und ARC010 vergleichbar, in welchen die <i>DBPCFC</i> mit einer finalen Dosis von 1000 mg Erdnussprotein (kumulativ 2043 mg) beendet wurde.</p> <p>^c Es wurde nur die Erdnuss-Provokationstestung in die Erhebung mit einbezogen.</p> <p>^d Bei der Analyse unerwünschter Ereignisse wurden nicht erkrankungsbezogene, d. h. nicht allergischer unerwünschte Ereignisse in separater Form analysiert und im Dossier dargestellt. Damit wird den Vorgaben des G-BA gefolgt, der im Beratungsgespräch 2020 die Notwendigkeit und für diese Behandlung besondere Bedeutung der Darstellung unerwünschter Ereignisse, bei denen erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse nicht miteinbezogen sind, herausstellte.</p> <p>^e Schwere anaphylaktische Reaktionen nach Grad 3 nach Muraro et al. 2014 sind definiert als Anaphylaxie. Die übrigen Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen entsprechen Grad 1 = mild und Grad 2 = moderat.</p> <p><i>DBPCFC</i>: doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation, DS: Dosissteigerungsphase, FAIM: Food Allergy Independent Measure, FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire, n. b.: nicht berechenbar, RR: relatives Risiko, SD: Standardabweichung, W: Wochen,</p>		

Morbidität

Desensibilisierung gegen Erdnuss

Ein zentrales Ziel der kontinuierlichen Behandlung mit AR101 ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung gegen Erdnuss zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

Zu Beginn der Behandlung lag die durchschnittliche maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Studie ARC003 bei 14,8 mg und in der Studie ARC010 bei 34,0 mg. Das entspricht weit weniger als einer halben Erdnuss mit etwa 100 - 125 mg Erdnussprotein. Nach einem Jahr Behandlung mit AR101 in der größtenteils nordamerikanischen Studie ARC003 tolerierten 50,27 % der Kinder 1000 mg Erdnussprotein – in der Placebo-Gruppe waren dies knapp 3 % (RR 20,778 [KI 6,763-63,832] $p < 0,0001$) (s. Tabelle 1-7). In der europäischen Studie ARC010 lag der Anteil bei 58,33 % (RR= 25,083 (3,596-174,968) $p < 0,0001$). Diese 1000 mg Erdnussprotein entsprechen einer versehentlichen Exposition mit etwa 3 - 4 Erdnüssen im Alltag, kumulativ bereits bis zu 9 Erdnüssen, und damit einer bedeutsamen Anhebung des Desensibilisierungsniveaus mit einem hohen Sicherheitspuffer zu den Mengen Erdnussprotein, die typischerweise bei versehentlichen Expositionen relevant sind.

Darüber hinaus verdeutlichen die Ergebnisse der Folgestudie ARC004 die kontinuierlich zunehmende Desensibilisierung über eine einjährige Behandlung hinaus. Es konnte gezeigt werden, dass eine bis zu 2-jährige Behandlung mit AR101 die jeweilige Toleranzschwelle der Betroffenen noch weiter erhöhen kann: Bis zu 66 % der Probanden tolerierten zum Ende der Studie 2000 mg Erdnussprotein, was einer versehentlichen Exposition von etwa 8 - 9 Erdnüssen im Alltag gleichkommt (s. Tabelle 1-7).

Reduktion der Symptomschwere

Kinder mit Erdnussallergie leiden unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss. Unabhängig von der Symptom-auslösenden Dosis Erdnussprotein haben mit AR101 behandelte Kinder ein signifikant niedrigeres Risiko für einen höheren Symptomschweregrad als die Kinder der Kontrollgruppe. Das relative Risiko für einen moderaten oder schwereren Symptomschweregrad nach versehentlichem Kontakt mit Erdnussallergenen wurde statistisch signifikant um 56 % (ARC003: KI 0,36-0,53, $p < 0,0001$) bzw. 64 % (ARC010: KI 0,24-0,53, $p < 0,0001$) reduziert (s. Tabelle 1-7). Diese Ergebnisse werden durch die Daten der einzelnen Symptomorganklassen gestützt: In der AR101-Gruppe war der maximale Symptomschweregrad bei allen Patienten in jeder erhobenen Organklasse (respiratorische Symptome, gastrointestinale Symptome, kardiovaskuläre / neurologische Symptome, allergische Reaktionen der Haut) im Vergleich zur Placebo-Gruppe bedeutsam reduziert. Bei weiterer Behandlung mit AR101 lässt sich zudem eine kontinuierliche Verbesserung des Effekts erkennen: In der ARC003-Nachfolgestudie ARC004 wurde der Anteil Probanden mit höheren Symptomschweregraden weiter deutlich reduziert.

Neben der dosisunabhängigen, generellen Reduktion der Symptomschwere konnte im Studienprogramm von AR101 auch eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere demonstriert werden. Zu Beginn der Studie mussten alle Probanden gemäß Einschlusskriterien dosislimitierende, d. h. nicht mehr als toleriert eingestufte allergische Symptome nach Kontakt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit einer definierten Dosis Erdnussprotein entwickeln. Diese individuell unterschiedliche Dosis wurde zu Studienende im Rahmen der Exit-DBPCFC nochmals getestet. Zum Ende der Studien ARC003 und ARC010 zeigten fast keine der mit AR101 behandelten Probanden bei dieser erneuten Testung Symptome: 95 % der behandelten Probanden in ARC003 bzw. 72 % der behandelten Probanden in ARC010. In der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Anteil bei 33 % in ARC003 bzw. 32,6 % in ARC010 (ARC003: Hedges' g -1,5, [KI -1,738- -1,262], $p < 0,0001$; ARC010: -1,07, [KI -1,51 - -0,64], $p < 0,0001$) (s. Tabelle 1-7).

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnusseexposition

Für Erdnussallergiker ist es von zentraler Bedeutung, nach Kontakt mit Erdnuss-Allergenen bei einer derartigen Situation symptomfrei zu bleiben. Auf diese Weise wird nicht nur die Krankheitslast reduziert, sondern auch die Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen kann gelindert werden.

Nach etwa einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 bzw. nach 9 Monaten Behandlung in der Studie ARC010 war das relative Risiko, d. h. die Wahrscheinlichkeit auf Symptomfreiheit bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss um das 15,56-fache (KI: 5,0479-47,9357, $p < 0,0001$) bzw. 34,737-fache (KI: 2,19-551,034, $p < 0,0001$) erhöht. Das entspricht einer patientenrelevanten und deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder. Zu Studienbeginn mussten alle Probanden bei diesem Test bei spätestens der 100 mg bzw. der 300 mg Dosis Erdnussprotein dosislimitierende (= als nicht toleriert erachtete) Symptome entwickeln. Nach Ende der Studie zeigten 37,63 % der mit AR101 behandelten Kinder in ARC003 und 39,39 % in ARC010 bei nun 1000 mg Erdnussprotein keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 2,42 % bzw. 0 %.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC

Neben der Krankheitslast durch potenziell schwere und lebensbedrohliche allergische Reaktionen per se, stellt die notwendige Verwendung von Adrenalin (sowie das Mitführen und die Verwendung des Adrenalin-Pens) oft eine zusätzliche Belastung für die betroffenen Kinder und deren Eltern bzw. Aufsichtspersonen und Lehrern dar. Über alle Studien hinweg konnte der Anteil an Probanden, die bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss mit Adrenalin behandelt werden müssen, in der AR101-Gruppe deutlich reduziert werden (s. Tabelle 1-7). Das relative Risiko, bei einer derartigen Situation mit Adrenalin als Notfallmedikation behandelt werden zu müssen, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe in den RCT ARC003 und ARC010 um etwa 85 % reduziert (ARC003: RR 0,1505, [KI 0,1012 - 0,2240], $< 0,0001$; ARC010: RR 0,1396, [KI 0,0377 - 0,5164], $p = 0,0023$).

Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss

In allen zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien hielten die Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät. Durch zunehmende Desensibilisierung im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie wird eine derartige versehentliche Exposition nicht mehr als solche wahrgenommen, da sich keine Symptome manifestieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Entwicklung lässt sich in den verblindeten und kontrollierten Studien durch eine numerische Überlegenheit der mit AR101-behandelten Probanden nachweisen. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer von einem Jahr in der Studie ARC003 lag der entsprechende Anteil Probanden in der Placebo-Gruppe bei 10,48 % und in der AR101-Gruppe bei 8,6 %, d. h. um etwa 20 % niedriger (s. Tabelle 1-7). Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase liegt der Anteil in der Placebo-Gruppe bei 4,84 % und in der AR101-Gruppe bei 2,96 %, d. h. etwa 40 % niedriger (RR = 0,6, [KI 0,22-1,66], p = 0,319). Die Ergebnisse der Studie ARC010 unterstützen diesen Behandlungseffekt von AR101. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer von etwa 9 Monaten lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss in der Placebo-Gruppe bei 20,93 % und in der AR101-Gruppe bei 13,64 %, d. h. etwa um 35 % reduziert. Bei alleiniger Betrachtung der 3-monatigen Erhaltungsphase lag der entsprechende Anteil in der Placebo-Gruppe bei 9,3 % und in der AR101-Gruppe bei 3,79 %, d. h. etwa um 60 % reduziert (RR = 0,41, [KI 0,12-1,45], p = 0,226). Demnach ist insbesondere in der Erhaltungstherapie als späte Studienphase der desensibilisierende Effekt von AR101 bereits durch eine numerische Überlegenheit deutlich erkennbar.

Modulierung des Immunsystems

Die Therapie mit AR101 zielt auf eine Reduktion der Sensibilisierung durch eine Modulierung des Immunsystems ab, um die Häufigkeit und Symptomschwere allergischer Reaktionen zu reduzieren und die Betroffenen vor diesen zu schützen. Das Niveau der (De-)Sensibilisierung bzw. das Ansprechen auf die Therapie wird mittels Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE- oder IgG4-Antikörpern oder einem Hautpricktest erfasst.

In allen zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien konnte die für eine wirksame Allergen-Immuntherapie typische Entwicklung der jeweiligen Parameter inkl. epikutaner Provokationstestung beobachtet werden (s. Tabelle 1-7).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach Abschluss der doppelt-verblindeten Phase nach etwa einem Jahr für ARC003, etwa 9 Monaten für ARC010 bzw. 6 Monaten für ARC007 war die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl aus Sicht der betroffenen Kinder (Subjects Form) als auch aus Sicht ihrer Eltern (Parents Form) durch die Behandlung mit AR101 grundsätzlich nicht negativ beeinträchtigt (s. Tabelle 1-7). Darüber hinaus ergaben sich für einige Altersgruppen signifikante Verbesserungen bzw. numerische Überlegenheiten im FAQLQ und FAIM als Anzeichen einer klinisch relevanten langfristigen Verbesserung der Lebensqualität und des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Lebensqualität.

FAQLQ

- Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC003 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 31,67 % AR101-Gruppe, 14,29 % Placebo-Gruppe, p = 0,1233
- FAQLQ, Probanden 8 - 12 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 48,48 % AR101-Gruppe, 14,29 % Placebo-Gruppe, p = 0,0274

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- FAQLQ, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 60 % AR101-Gruppe, 27,27 % Placebo-Gruppe, $p = 0,0704$

FAIM

- FAIM, Probanden 8 - 12 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 57,69 % AR101-Gruppe, 28,57 % Placebo-Gruppe, $p = 0,0786$
- FAIM, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Subjects Form): Klinisch relevante Verbesserung 60 % AR101-Gruppe, 12,5 % Placebo-Gruppe, $p = 0,0228$
- FAIM, Probanden 13 - 17 Jahre der Studie ARC010 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 38,89 % AR101-Gruppe, 11,1 % Placebo-Gruppe, $p = 0,1362$
- FAIM, Probanden 4 - 12 Jahre der Studie ARC007 (Parents Form): Klinisch relevante Verbesserung 45,03 % AR101-Gruppe, 29,52 % Placebo-Gruppe, $p = 0,0104$

Dieser Trend spiegelt sich in der offenen ARC004 Studie als Verlängerung der Studie ARC003 wider, in welcher die Probanden je nach Kohorte für 1,5 bzw. 2 Jahre behandelt wurden. Hier zeigte sich ein deutlich erhöhter Anteil an Probanden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ende der Studie ARC003 nach etwa einem Jahr. Aufgrund des unkontrollierten Designs dieser Folgestudie, lässt sich auf Basis der Daten methodisch allerdings kein Zusatznutzen ableiten.

FAQLQ

- 13 - 17 Jahre (Subjects Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 36,9 %, nach 2 Jahren 66,7 %
- 13 - 17 Jahre (Parents Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 31,67 %, nach 2 Jahren 83,3 %

FAIM

- 13 - 17 Jahre (Subjects Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 51,43 %, nach 2 Jahren 60 %
- 13 - 17 Jahre (Parents Form), Anteil AR101-behandelter Probanden mit klinisch relevanter Verbesserung nach 1 Jahr 43,94 %, nach 2 Jahren 80 %

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Die zusammengefassten Ergebnisse zur Sicherheit sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

In der Dosissteigerungsphase war in allen Studien ARC003, ARC010 und ARC007 der Anteil an Probanden mit mindestens einem UE ungeachtet des Schweregrads in der AR101-Gruppe leicht erhöht (ARC003: 98,7 % AR101 vs. 95,2 % Placebo, $p = 0,0327$; ARC010: 98,48 % AR101 vs. 97,67 % Placebo, $p = 0,571$; ARC007: 99,1 % AR101 vs. 94,6 % Placebo, $p = 0,0034$). Die überwiegende Mehrheit dieser unerwünschten Ereignisse war mild und moderat. Zudem nahm der entsprechende Anteil Probanden in der AR101-Gruppe in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erhaltungsphase ab und war zwischen beiden Gruppen vergleichbar (ARC003: 72,6 % AR101 vs. 75,8 % Placebo, $p = 0,48$; ARC010: 72 % AR101 vs. 74,4 % Placebo, $p = 0,77$). Bei Betrachtung der nicht-erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignisse, d. h. nach Ausschluss aller allergischen Reaktionen als Manifestationen der Grunderkrankung zeigte sich kein Behandlungsunterschied zwischen einer Behandlung mit AR101 oder Placebo.

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten selten auf und konnten gut behandelt werden. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten eines Behandlungsarms, allerdings lag der Anteil für die AR101-Gruppe insbesondere in der Dosissteigerungsphase numerisch etwas höher. In der europäischen Studie ARC010 traten in der Erhaltungsphase keine derartigen schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Darüber hinaus traten keine lebensbedrohlichen oder tödlichen unerwünschten Ereignisse auf (CTCAE Grad 4 oder 5).

Einige Probanden brachen die Studie aufgrund von UEs ab. Die überwiegende Mehrheit der UEs, die zum Studienabbruch führten, trat in der Dosissteigerungsphase auf. Hier lag der Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Für die gesamte Studiendauer ergibt sich damit ein Behandlungseffekt zuungunsten von AR101 (ARC003: RR = 7,167 [KI 1,76-29,15], $p = 0,0008$, 11,56 % AR101 vs. 1,51 % Placebo; RR = 3,91 [KI 0,523-29,197], $p = 0,191$, 9,1 % AR101 vs. 2,3 % Placebo; ARC007: RR = 4,088 [KI 1,646-10,153], $p = 0,0007$, AR101 12,17 % vs. 2,98 % Placebo). Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase zeigt sich kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen (ARC003: 1,1 % AR101 vs. 0 % Placebo, ARC010: 0 % in beiden Armen). Im Verlauf der erfolgreichen Desensibilisierung durch AR101 ist das Erreichen der Erhaltungsphase ein zentraler Meilenstein.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden vor dem Hintergrund der Natur einer Allergen-Immuntherapie Hypersensitivitäts-Reaktionen (=allergische Reaktionen) sowie anaphylaktische Reaktion (=systemische allergische Reaktionen) definiert und erfasst. Im Vergleich der Behandlungsarme war der Anteil Probanden mit mindestens einem als Hypersensitivität eingestuften unerwünschten Ereignis im AR101-Arm wie aufgrund der Art der Behandlung erwartet erhöht. Das relative Risiko lag in der Studie ARC003 bei 1,26 ([KI 1,114-1,425], $p < 0,0001$, 87,4 % AR101 vs. 69,4 % Placebo) und in der Studie ARC010 bei 1,21 ([KI 1,024-1,441], $p = 0,0083$, 93,2 % AR101 vs. 76,7 % Placebo). Bei Betrachtung aller vier herangezogenen Studien lag der Anteil an allergischen Reaktionen mit Schweregrad mild oder moderat (CTCAE ≤ 2) bei über 99 %. Ein vergleichbares Bild zeigte sich bei Betrachtung der anaphylaktischen Reaktionen. Im Vergleich der Behandlungsarme war der Anteil Probanden mit mindestens einem als anaphylaktische Reaktion eingestuften unerwünschten Ereignis erhöht. Das relative Risiko lag in der Studie ARC003 bei 4,42 ([KI 1,63 – 11,96], $p = 0,001$, 14,5 % AR101 vs. 3,2 % Placebo) und in der Studie ARC010 bei 5,21 ([KI 0,71-38,16], $p = 0,0752$, 12,1 % AR101 vs. 2,3 % Placebo). Auch hier waren die meisten Reaktionen mild oder moderat, eine schwere systemische allergische Reaktion (=Anaphylaxie) trat nur selten auf. In der gesamten Studie ARC003 trat im AR101-Studienarm mit insgesamt 372 Probanden im Verlauf eines Behandlungsjahres insgesamt bei einem Probanden eine Anaphylaxie auf, in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Studie ARC007 waren es vier Anaphylaxien bei 4 von 337 Probanden. In der offenen ARC003-Folgestudie ARC004 traten in der etwa 6 Monate behandelten Kohorte 1 insgesamt zwei Ereignisse auf, wobei keines als schwerwiegend erachtet wurde. In der europäischen Studie ARC010 trat bei keinem mit AR101-behandelten Patienten eine Anaphylaxie auf.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse mit gastrointestinalen Symptomen war der Anteil Probanden mit mindestens einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. In den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe bei 85,75 %, 92,4 % bzw. 87,8 %, im Placebo Arm bei 69,35 %, 76,7 % bzw. 57,1 %. Bei Betrachtung der Erhaltungsphase als späte Studienphase reduzierte sich der entsprechende Anteil auf 43,01 % bzw. 49,2 % in der AR101-Gruppe und 34,68 % bzw. 30,2 % in der Placebo-Gruppe in den Studien ARC003 und ARC010. In der Studie ARC007 wurde nur die Dosissteigerungsphase untersucht. Unerwünschte Ereignisse mit schweren gastrointestinalen Symptomen traten selten auf. In den Studie ARC003, ARC010 und ARC007 lag der Anteil an schweren Ereignissen bei 0,1 - 0,2 %, die überwiegende Mehrheit aller Ereignisse wurde als mild (etwa 93 - 97 %) und moderat (etwa 3 - 7 %) eingestuft. In der ARC003-Folgestudie ARC004 trat kein schweres unerwünschtes Ereignis mit gastrointestinalen Symptomen auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Abweichung der planmäßigen Dosierung führen

In der Gesamtschau der mit AR101 behandelten Patienten ergab sich, dass in der späten Studienphase, d. h. der Erhaltungstherapie, deutlich weniger Abweichungen der Dosierung notwendig waren als bei Betrachtung der gesamten Studiendauer. Insbesondere zu Beginn sieht das Behandlungsschema von AR101 hohe prozentuale Dosissteigerungen vor: In den ersten 6 Behandlungswochen in der Dosissteigerungsphase erhöht sich die täglich einzunehmende Dosis planmäßig alle 2 Wochen um bis zu 100 % (z. B. von 40 mg auf 80 mg AR101 von Dosisstufe 5 auf Dosisstufe 6). In der späteren Phase der Dosissteigerung sind diese Erhöhungen deutlich geringer. Das spiegelt sich in den Ergebnissen wider. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer lag das relative Risiko in den Studien ARC003, ARC010 und ARC007 für die AR101-Gruppe etwa in Bezug auf die *Reduktion der Dosierung aufgrund von UE* bei 2,8 [KI 1,501-5,223], 7,5 [KI 1,043-53,851] und 3,9 [KI 2,016-7,673]. Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungstherapie lag das entsprechende relative Risiko deutlich niedriger und war nicht mehr statistisch signifikant.

Veränderung der Asthmakontrolle

Unter der Behandlung mit AR101 konnte keine Beeinträchtigung der Asthmakontrolle festgestellt werden (s. Tabelle 1-7).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Herleitung des Zusatznutzens**Morbidität***Desensibilisierung gegen Erdnuss*

Die Behandlung mit AR101 führt zu einer bedeutsamen und zweckmäßigen Anhebung des Desensibilisierungsniveaus der Patienten gegenüber Erdnuss-Allergenen: Nach einem Jahr Behandlung mit AR101 tolerierten 50,27 % der Kinder die klinisch relevante Schwelle von 1000 mg Erdnussprotein – in der Placebo-Gruppe waren dies knapp 3 % (RR 20,778 [KI 6,763-63,832] $p < 0,0001$) (s. Tabelle 1-7). In der europäischen Studie ARC010 lag der Anteil bei 58,33 % (RR= 25,083 (3,596-174,968) $p < 0,0001$) (s. Tabelle 1-7). Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Desensibilisierung gegen Erdnuss damit ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Behandlung mit AR101 für betroffene Kinder mit Erdnussallergie.

Reduktion der Symptomschwere

Kinder mit Erdnussallergie leiden unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss. Unabhängig von der Symptom-auslösenden Dosis Erdnussprotein haben mit AR101 behandelte Kinder ein signifikant niedrigeres Risiko für einen höheren Symptomschweregrad als die Kinder der Kontrollgruppe (s. Tabelle 1-7). Das relative Risiko für einen moderaten oder schwereren Symptomschweregrad nach versehentlichem Kontakt mit Erdnussallergenen wurde statistisch signifikant um 56 % (ARC003: KI 0,36-0,53, $p < 0,0001$) bzw. 64 % (ARC010: KI 0,24-0,53, $p < 0,0001$) reduziert (s. Tabelle 1-7). Diese Ergebnisse werden durch die Daten der einzelnen Symptomorganklassen gestützt: In der AR101-Gruppe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

war der maximale Symptomschweregrad bei allen Patienten in jeder erhobenen Organklasse im Vergleich zur Placebo-Gruppe bedeutsam reduziert.

Neben der dosisunabhängigen, generellen Reduktion der Symptomschwere konnte im Studienprogramm von AR101 auch eine dosisabhängige Reduktion der Symptomschwere demonstriert werden. Zum Ende der Studien ARC003 und ARC010 zeigten fast keine der mit AR101 behandelten Probanden bei der erneuten Testung ihrer zu Studienbeginn als „nicht toleriert“ gewerteten Dosis Symptome: 95 % der behandelten Probanden in ARC003 bzw. 72 % der behandelten Probanden in ARC010 (ARC003: Hedges' g -1,5, [KI -1,738- -1,262], $p < 0,0001$; ARC010: -1,07, [KI -1,51 - -0,64], $p < 0,0001$) (s. Tabelle 1-7).

Eine Behandlung mit AR101 führt demnach zu einer beträchtlichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktion nach Kontakt mit Erdnussallergenen – unabhängig von der Menge an Erdnussprotein. Die Therapie bedeutet daher eine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands unter Erdnussallergie leidender Kinder und Jugendliche. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Reduktion der Symptomschwere damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101 für betroffene Kinder mit Erdnussallergie.

Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition

Derzeit existiert keine kausale Therapie für Patienten mit Erdnussallergie: Versehentliche Expositionen mit Erdnuss-Allergenen mit potenziell schweren allergischen Reaktionen treten im Alltag trotz Erdnussvermeidung auf. Daher ist es für Erdnussallergiker von zentraler Bedeutung, nach Kontakt mit Erdnuss-Allergenen bei einer derartigen Situation symptomfrei zu bleiben. Auf diese Weise wird nicht nur die Krankheitslast reduziert, sondern auch die Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen kann gelindert werden.

Nach etwa einem Jahr Behandlung in der Studie ARC003 bzw. nach 9 Monaten Behandlung in der Studie ARC010 war das relative Risiko, d. h. die Wahrscheinlichkeit auf Symptomfreiheit bei einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss um das 15,56-fache (KI: 5,0479-47,9357, $p < 0,0001$) bzw. 34,737-fache (KI: 2,19-551,034, $p < 0,0001$) erhöht. Nach Ende der Studie zeigten 37,63 % der mit AR101 behandelten Kinder in ARC003 und 39,39 % in ARC010 bei nun 1000 mg Erdnussprotein keine Symptome mehr. In der Placebo-Gruppe lag der Anteil bei 2,42 % bzw. 0 %.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe gewährt eine Behandlung mit AR101 eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, einen versehentlichen Kontakt mit Erdnuss-Allergenen symptomfrei zu überstehen. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101.

Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC

Neben der Krankheitslast durch potenziell schwere und lebensbedrohliche allergische Reaktionen per se, stellt die notwendige Verwendung von Adrenalin (sowie das Mitführen und die Verwendung des Adrenalin-Pens) oft eine zusätzliche Belastung für die betroffenen Kinder und deren Eltern bzw. Aufsichtspersonen und Lehrern dar. Über alle Studien hinweg konnte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Anteil an Probanden, die bei einer Simulation einer versehentlichen Exposition mit Erdnuss mit Adrenalin behandelt werden müssen, in der AR101-Gruppe deutlich reduziert werden (s. Tabelle 1-7) (ARC003: RR 0,1505, [KI 0,1012 - 0,2240], <0,0001; ARC010: RR 0,1396, [KI 0,0377 - 0,5164], p=0,0023).

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation während der DBPCFC ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101.

Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss

In allen zur Bewertung des Zusatznutzens von AR101 herangezogenen Studien hielten die Probanden eine strikte erdnussvermeidende Diät. Durch zunehmende Desensibilisierung im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie wird eine derartige versehentliche Exposition nicht mehr als solche wahrgenommen, da sich keine Symptome manifestieren.

Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer von einem Jahr in der Studie ARC003 lag der entsprechende Anteil Probanden in der Placebo-Gruppe bei 10,48 % und in der AR101-Gruppe bei 8,6 %, d. h. um etwa 20 % niedriger (s. Tabelle 1-7). Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase liegt der Anteil in der Placebo-Gruppe bei 4,84 % und in der AR101-Gruppe bei 2,96 %, d. h. etwa 40 % niedriger (RR = 0,6, [KI 0,22-1,66], p = 0,319). Die Ergebnisse der Studie ARC010 unterstützen diesen Behandlungseffekt von AR101. Bei Betrachtung der gesamten Studiendauer von etwa 9 Monaten lag der Anteil an Probanden mit mindestens einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss in der Placebo-Gruppe bei 20,93 % und in der AR101-Gruppe bei 13,64 %, d. h. etwa um 35 % reduziert. Bei alleiniger Betrachtung der 3-monatigen Erhaltungsphase lag der entsprechende Anteil in der Placebo-Gruppe bei 9,3 % und in der AR101-Gruppe bei 3,79 %, d. h. etwa um 60 % reduziert (RR = 0,41, [KI 0,12-1,45], p = 0,226). Demnach ist insbesondere in der Erhaltungstherapie als späte Studienphase der desensibilisierende Effekt von AR101 bereits durch eine numerische Überlegenheit deutlich erkennbar.

Da bei einer Allergen-Immuntherapie ein besonderer Fokus auf der Erhaltungstherapie liegt, ergibt sich für den Endpunkt Inzidenz allergischer Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss ein Zusatznutzen für betroffene Kinder durch die Behandlung mit AR101 im Vergleich zu „beobachtendem Abwarten“. Dieser Zusatznutzen ist allerdings nicht quantifizierbar, da die Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Modulierung des Immunsystems

Die Therapie mit AR101 zielt auf eine Reduktion der Sensibilisierung durch eine Modulierung des Immunsystems ab, um die Häufigkeit und Symptomschwere allergischer Reaktionen zu reduzieren und die Betroffenen vor diesen zu schützen. Das Niveau der (De-)Sensibilisierung bzw. das Ansprechen auf die Therapie wird mittels Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE- oder IgG4-Antikörpern oder einem Hautpricktest erfasst.

Die erfolgreiche und bedeutsame Desensibilisierung der Probanden durch die Behandlung mit AR101 konnte in allen herangezogenen Studien durch eine Modulierung des Immunsystems in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

allen immunologischen Parametern sowie bei einer epikutanen Provokationstestung demonstriert werden (s. Tabelle 1-7). Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Modulierung des Immunsystems demnach ein beträchtlicher Zusatznutzen von AR101 für die betroffenen Kinder.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ein wesentliches Therapieziel einer Erdnuss Allergen-Immuntherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Erdnussallergie. Gleichzeitig ist es allerdings von Bedeutung, dass sich die Lebensqualität im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie nicht verschlechtert: Die Betroffenen werden mit einem Medikament behandelt, gegen welches sie allergisch sind. Dieses etablierte Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen auftreten können, die zwar in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen, allerdings einen negativen Effekt auf die Lebensqualität haben können.

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien zur Erdnussallergie ist zudem mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Die Erdnussallergie (sowie andere Nahrungsmittelallergien) ist insofern einzigartig, dass es sich um eine weitgehend asymptomatische Erkrankung handelt, die nur bei Allergen-Exposition des Patienten verheerende und lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Lebensqualität der Betroffenen wird hier nicht durch tägliche Symptome bestimmt, die eine direkte Wahrnehmung von Veränderungen des Gesundheitszustands durch die Patienten ermöglichen würden, sondern vielmehr durch die Wahrnehmung des Patienten in Bezug auf das für ihn oder sie empfundene bestehende Risiko des Auftretens einer Anaphylaxie nach Allergenkontakt.

Aus diesem Grund sind bei Studien während der verblindeten Phase keine signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten durch die Behandlung zu erwarten, da die Patienten hinsichtlich ihres Desensibilisierungsniveaus und damit ihres Anaphylaxierisikos verblindet sind. Ein signifikant positiver Effekt auf die Lebensqualität ist demnach erst zu erwarten, wenn die Betroffenen etwa durch einen Provokationstest oder durch Entblindung eine für sie empfundene Desensibilisierung erleben. Dies lässt sich durch den Vergleich verblindeter und offener klinischer Studien zu oralen Immuntherapien in der Literatur belegen, in welcher sich das Muster einer bedeutenden Verbesserung der Lebensqualität in verblindeten Studien erst nach Entblindung beobachten ließ. Im Gegensatz dazu wurden in einer kürzlich durchgeführten offenen kontrollierten OIT Studie signifikante Verbesserungen der Nahrungsmittelallergie-spezifischen Lebensqualität bereits zum Start der Erhaltungsphase, d. h. in einem früheren Stadium der Behandlung gemessen – mit anhaltenden Verbesserungen im Rahmen der weiteren Erhaltungsphase. Eine offenes Studiendesign entspricht hier eher der klinischen Realität. Aus den genannten Gründen ist davon auszugehen, dass es im Rahmen einer verblindeten OIT Studie zu Erdnussallergie aufgrund des Maskierungseffekts zu geringeren berichteten positiven Effekten hinsichtlich der Lebensqualität kommen kann, als in einem realen Behandlungskontext zu erwarten wäre.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien wurde die Nahrungsmittelallergie-spezifische Lebensqualität sowie das wahrgenommene Risiko durch die eigene Nahrungsmittelallergie zu Studienbeginn und Studienende erhoben. Da beide Instrumente zu Studienende nur kurz nach der *DBPCFC* und Entblindung erhoben wurden, wurde aus den oben genannten Gründen erwartet, dass es zu geringeren berichteten positiven Effekten kommen würde. Durch die *DBPCFC* wird dem Probanden der Therapieerfolg zwar deutlich vermittelt, allerdings benötigen die Patienten nach ihrer Entblindung Zeit, um sich an ihren neuen desensibilisierten Gesundheitszustand anzupassen und ein entsprechendes Bewusstsein zu entwickeln. Erst dieser Schritt würde zu einem bewussten Anstieg der Lebensqualität führen.

Nach Abschluss der doppelt-verblindeten Phase nach etwa einem Jahr für ARC003, etwa 9 Monaten für ARC010 bzw. 6 Monaten für ARC007 war die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl aus Sicht der betroffenen Kinder (Subjects Form) als auch aus Sicht ihrer Eltern (Parents Form) durch die Behandlung mit AR101 grundsätzlich nicht negativ beeinträchtigt (s. Tabelle 1-7). Darüber hinaus ergaben sich für einige Altersgruppen signifikante Verbesserungen bzw. numerische Überlegenheiten im FAQLQ und FAIM als Anzeichen einer klinisch relevanten langfristigen Verbesserung der Lebensqualität und des wahrgenommenen Risikos durch die eigene Lebensqualität.

Dieser Trend spiegelt sich in der offenen ARC004 Studie als Verlängerung der Studie ARC003 wider, in welcher die Probanden je nach Kohorte für 1,5 bzw. 2 Jahre behandelt wurden. Hier zeigte sich ein deutlich erhöhter Anteil an Probanden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ende der Studie ARC003 nach etwa einem Jahr. Aufgrund des unkontrollierten Designs dieser Folgestudie, lässt sich auf Basis der Daten methodisch allerdings kein Zusatznutzen ableiten.

In der Gesamtschau belegen die Ergebnisse zur Lebensqualität einen Zusatznutzen für Kinder mit Erdnussallergie durch die Behandlung mit AR101 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Erdnussallergie ist eine meist lebenslange Erkrankung, wodurch langfristige Daten eine besondere Bedeutung erhalten. Zur Beobachtung einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität benötigen die Patienten Zeit, um sich an ihren neuen desensibilisierten Gesundheitszustand anzupassen und ein entsprechendes Bewusstsein zu entwickeln. In der Gesamtschau belegen die Ergebnisse zur Lebensqualität somit einen Zusatznutzen für AR101 zur Behandlung von Kindern mit Erdnussallergie, dieser ist allerdings auf Basis der Lebensqualität per se nicht quantifizierbar, da die Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei einer Allergen-Immuntherapie ist es von entscheidender Bedeutung, zwischen erkrankungsbezogenen und nicht-erkrankungsbezogenen unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden. Dem Patienten wird das relevante Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Dieses Vorgehen in einer Allergen-Immuntherapie etabliert und wird standardmäßig praktiziert. Die behandelten Patienten sind sich der Situation zu Therapiebeginn

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bewusst und bereit, eventuelle behandlungsbedingte allergische Reaktionen zu tolerieren, um von einem Gesamtnutzen zu profitieren. Dieser Nutzen im Sinne eines bedeutenden Zugewinns an Kontrolle und Schutz im Alltag überwiegt das natürliche erhöhte Risiko vorhersehbarer behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Es ist hierbei entscheidend, zwischen den im Alltag unvorhergesehenen und psychisch enorm belastenden Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergen und den behandlungsbedingten, vorhersehbaren und damit gut beherrschbaren Reaktionen zu differenzieren. Darüber hinaus ist die Erdnussallergie für die meisten Betroffenen eine lebenslange Erkrankung. Es ist daher zwingend notwendig, auf die besondere Bedeutung der anhaltenden Erhaltungsphase hinzuweisen, nachdem die Probanden die 6-monatige Dosissteigerungsphase erfolgreich abgeschlossen haben.

Die zusammengefassten Ergebnisse zur Sicherheit sind in Tabelle 1-7 dargestellt und in Abschnitt 1.5 beschrieben.

In der Dosissteigerungsphase war in allen Studien ARC003, ARC010 und ARC007 der Anteil an Probanden mit mindestens einem UE ungeachtet des Schweregrads in der AR101-Gruppe leicht erhöht. Die überwiegende Mehrheit dieser unerwünschten Ereignisse war mild und moderat. Zudem nahm der entsprechende Anteil Probanden in der AR101-Gruppe in der Erhaltungsphase ab und war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten selten auf und konnten gut behandelt werden. Einige Probanden brachen die Studie insbesondere in der Dosissteigerungsphase aufgrund von UEs ab. Hier lag der Anteil an Probanden mit einem derartigen Ereignis in der AR101-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Bei alleiniger Betrachtung der Erhaltungsphase zeigt sich kein Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen.

Bei Betrachtung aller vier herangezogenen Studien lag der Anteil an allergischen Reaktionen mit Schweregrad mild oder moderat (CTCAE ≤ 2) bei über 99 %. Im Vergleich der Behandlungsarme war der Anteil Probanden mit mindestens einem als Hypersensitivität eingestuften unerwünschten Ereignis im AR101-Arm wie aufgrund der Art der Behandlung erwartet erhöht. Ein vergleichbares Bild zeigte sich bei Betrachtung der anaphylaktischen Reaktionen. Auch hier waren die meisten Reaktionen mild oder moderat, eine schwere systemische allergische Reaktion (=Anaphylaxie) trat nur selten auf. In der gesamten Studie ARC003 trat im AR101-Studienarm bei 372 Probanden im Verlauf eines Behandlungsjahres insgesamt eine Anaphylaxie auf, in der Studie ARC007 waren es vier Anaphylaxien bei 337 Probanden. In der europäischen Studie ARC010 trat bei keinem mit AR101-behandelten Patienten eine Anaphylaxie auf. Auch in Bezug auf gastrointestinale Symptome war die überwiegende Mehrheit aller unerwünschten Ereignisse wurde als mild und moderat eingestuft. Der Anteil an schweren Ereignissen lag bei 0,1 - 0,2 %, In der ARC003-Folgestudie ARC004 trat kein schweres unerwünschtes Ereignis mit gastrointestinalen Symptomen auf.

Bezüglich der gesamten Studienphase ergibt sich bei alleiniger Betrachtung der UEs und UEs von besonderem Interesse auf Basis der insbesondere in der frühen Behandlungsphase häufiger auftretenden erkrankungsbezogenen allergischen Reaktionen in der Gesamtschau ein geringerer Nutzen für die Behandlung mit AR101.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor dem Hintergrund der besonderen Natur einer Allergen-Immuntherapie, der Bedeutung der Erhaltungsphase der Behandlung mit AR101 sowie der Differenzierung zwischen den im Alltag unvorhergesehenen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen und den behandlungsbedingten, vorhersehbaren und damit gut beherrschbaren Reaktionen, ist es allerdings zwingend erforderlich, diese Ergebnisse im Gesamtbild zu betrachten.

Evidenzstufe und Studienqualität

Als für die Nutzenbewertung relevant gemäß §35a SGB V wurden die randomisierten, kontrollierten Phase 3-Studien ARC003, ARC007 und ARC010 sowie ARC004 als Folgestudie von ARC003 zum Nachweis des Zusatznutzens von AR101 (Palforzia®) gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT „beobachtendes Abwarten“ herangezogen. Damit wurden vier hochrelevante Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe vorgelegt. Die Validität der im vorgelegten Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. Darüber hinaus erfüllen die Studien die vom G-BA in vorherigen Beratungsgesprächen gestellten Anfragen zur Selektion und Eignung einzuschließender Studien etwa in Hinblick auf Studiendauer und Langzeitergebnissen.

Zudem kann vor dem Hintergrund der Erkrankung sowie der Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Methoden von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität ausgegangen werden. Die für Patienten mit Erdnussallergie im Alltag und damit klinisch relevanten Toleranzschwellen an Erdnussprotein basieren auf Einschätzungen des PEI und des CHMP sowie auf einer umfassenden Analyse in der Literatur, die sich auf europäische Daten stützt. Die in der *DBPCFC* erfassten Symptome wurden vom G-BA als patientenrelevant und die Klassifikation der Symptomschwere mittels der etablierten PRACTALL Leitlinien als plausibel bezeichnet. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz als Nachweis für einen Zusatznutzen auf Studien- und Endpunktebene als hoch einzuschätzen.

Ergebnissicherheit

Für alle patientenrelevanten Endpunkte liegen Ergebnisse von 2 - 3 RCT-Studien sowie einer einarmigen offenen Nachfolgestudie vor. Aufgrund der in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2 genannten Unterschiede im Studiendesign wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es ergeben sich keine entgegengesetzten Ergebnisse, alle vorgelegten Studien weisen in Bezug auf Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit in der Gesamtschau deutliche gleichgerichtete Effekte auf. Daher lässt sich in Bezug auf die Aussagesicherheit der vorliegenden Evidenz gemäß IQWiG Methodenpapier ein Beleg feststellen.

Gesamtschau

Der Markteintritt von AR101 stellt einen Paradigmenwechsel in der derzeit alternativlosen und unzureichenden „Behandlung“ von Erdnussallergie dar. Das gegenwärtige Management in Deutschland ist auf eine strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung limitiert – dennoch treten weiterhin potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss auf. Der G-BA bestimmte mangels Verfügbarkeit einer alternativen Therapie die zVT als „beobachtendes Abwarten“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der patientenrelevanten Endpunkte zu Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich für AR101 ein Nutzen im Sinne einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder und Jugendlichen und eines bedeutsamen Zugewinns an Kontrolle und Schutz durch das Erreichen einer im Alltag relevanten und zweckmäßigen Desensibilisierung gegen Erdnüsse und einer erheblichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktionen auf Erdnuss. Dieser Nutzen überwiegt das insbesondere in der frühen Behandlungsphase erhöhte Risiko möglicher behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, welche grundsätzlich vor allem aufgrund ihrer schnellen Symptomausprägung innerhalb von 2 Stunden nach Exposition gut behandelbar und mit überwiegender Mehrheit mild und moderat sind, und im Verlauf der Behandlung mit zunehmender Desensibilisierung in Frequenz und Intensität abnehmen. Es ist hierbei entscheidend, zwischen den möglichen behandlungsbedingten, im Verlauf der Desensibilisierung an Bedeutung abnehmenden Reaktionen auf das Medikament und den im Alltag nach versehentlichem Kontakt auftretenden, unerwarteten und unvorhersehbaren allergischen Reaktionen zu unterscheiden. Erdnussallergiker müssen im Alltag permanent auf schwere allergische Reaktionen nach versehentlichem Kontakt vorbereitet sein, da die derzeitige „Behandlung“ keine präventive Wirkung auf das Auftreten zukünftiger Reaktionen hat: Betroffene Kinder und deren Familien leiden unter Ängsten und Stress sowie den enormen sozialen Einschränkungen. AR101 (Palforzia®) bietet nun erstmals die Möglichkeit, eine Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie kausal und effektiv zu behandeln, um durch einen ausreichenden Schutz im Alltag vor unvorhersehbaren allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss zu schützen, und so die täglichen Sorgen und Ängste zu lindern. Aus diesem Grund wird die orale Immuntherapie mit Palforzia® in den aktuellen AWMF-Leitlinien mit einem starken Konsens empfohlen: Bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer systemischen Erdnussallergie sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine orale Immuntherapie mit einem zugelassenen Präparat angeboten werden.

In der Gesamtschau ergibt sich für AR101 eine überzeugende und bedeutsame Wirksamkeit in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von AR101 war in allen Studien konsistent, gut behandelbar und verbesserte sich im Verlauf der Behandlung zunehmend. Trotz der für eine Allergen-Immuntherapie typischerweise insbesondere in der frühen Behandlungsphase vermehrt aufgetretenen erkrankungsbezogenen allergischen Reaktionen, wird das beträchtliche Ausmaß des Zusatznutzens von AR101 gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ daher insgesamt als nicht signifikant beeinträchtigt angesehen. Es lässt sich damit vor dem Hintergrund einer nun erstmalig verfügbaren kausalen Behandlungsoption einer bisher nur symptomatisch behandelten, meist lebenslangen Erkrankung in einer pädiatrischen Population für AR101 (Palforzia®) gegenüber „beobachtendes Abwarten“ ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern. Betroffene können bereits nach Kontakt mit Spuren von Erdnuss schwere, potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen entwickeln. Die Symptome können lokal auftreten oder mehr als ein Körpersystem betreffen und variieren in ihrer Schwere von mild (z.B. Juckreiz, Urtikaria) bis lebensbedrohlich und sogar tödlich (z.B. anaphylaktischer Schock). Im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien bleibt die Erdnussallergie meist lebenslang.

Derzeit existiert keine zugelassene Therapie für die Behandlung der Ursache einer Erdnussallergie und erfolgreichen Vermeidung von allergischen Reaktionen. Daher beschränkt sich der aktuelle Versorgungsstandard auf die aktive strikte Vermeidung von Erdnüssen und die Behandlung allergischer Symptome nach versehentlicher Exposition. Dennoch kommt es in Deutschland zu anaphylaktischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss. Bereits geringste Mengen an Erdnussprotein können dabei zu potenziell lebensbedrohlichen Reaktionen führen. Daher leiden Patienten mit Erdnussallergie und ihre Familien nicht nur unter den Symptomen allergischer Reaktionen per se, sondern zusätzlich unter einer beeinträchtigten Lebensqualität u.a. aufgrund der psychischen Belastung durch Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen in allen Bereichen des täglichen Lebens.

Mit dem Markteintritt von Palforzia® ist nun erstmals eine zugelassene Therapie zur erfolgreichen kausalen Behandlung einer Erdnussallergie verfügbar: Die Zielpopulation umfasst gemäß Fachinformation Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Erdnussallergie ist eine schwere chronische Erkrankung, deren Management in Deutschland auf strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung von trotzdem auftretenden allergischen Reaktionen limitiert ist. Das stets präsente Risiko, bei Kontakt mit Erdnuss eine potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktion zu erleiden, in Zusammenhang mit den notwendigen Einschränkungen im alltäglichen Leben führt zu Stress, Angstzuständen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität – für Betroffene und deren Familien. Das derzeitige Management der Erdnussallergie stellt keine kausale Therapie der zugrunde liegenden Krankheit dar: In Zukunft treten weiterhin potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss auf.

Der hohe therapeutischer Bedarf nach einer Therapie, die die Krankheit erstmals kausal behandelt und dadurch bedeutsam vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss im Alltag schützt, wird durch den Markteintritt von Palforzia® erfolgreich adressiert. Damit stellt Palforzia® einen Paradigmenwechsel in der derzeit alternativlosen und unzureichenden Behandlung von Erdnussallergie dar. Die desensibilisierende Therapie mit Palforzia® schützt Betroffene sichtbar vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss und ermöglicht ihnen und ihrem sozialen Umfeld dadurch ein angstfreies Leben und eine Verbesserung der Lebensqualität. Die im Rahmen der Immuntherapie möglichen Nebenwirkungen sind bei qualitätsgesicherter Anwendung leicht behandelbar und nehmen im Laufe der Behandlung kontinuierlich ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.	43.885 - 97.163
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Beträchtlich	43.885 - 97.163
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.	1. Jahr: 5.822,87 € Ab 2. Jahr: 5.765,30 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.	Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Nicht bezifferbar.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dieses Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert sind, verabreicht werden.

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.

Dosierung

Die Behandlung mit Palforzia[®] wird in 3 aufeinanderfolgenden Phasen durchgeführt: initiale Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltung.

Eine Dosisstufe kann als toleriert betrachtet werden, wenn nicht mehr als vorübergehende Symptome beobachtet werden, welche keine oder lediglich eine minimale medizinische Intervention/Therapie erfordern.

Anweisungen zur Dosisänderung

Eine vorübergehende Dosisänderung von Palforzia[®] kann für Patienten erforderlich sein, die während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase Allergiesymptome entwickeln, oder aus praktischen Gründen des Patientenmanagements.

Anhand einer klinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt sollte die jeweils beste Vorgehensweise für den einzelnen Patienten bestimmt werden. Dies kann eine Beibehaltung der Dosisstufe über mehr als 2 Wochen, eine Dosis-Reduktion oder ein Aussetzen der Palforzia-Dosen sein.

Art der Anwendung

Die gesamte Dosis des Palforzia-Pulvers sollte auf einige wenige Löffel voll halbfester/cremig/breiiger Nahrungsmittel (z. B. Fruchtmus, Joghurt, Milchreis), gekühlt oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Raumtemperatur, entleert und gut vermischt werden. Flüssigkeiten (z. B. Milch, Wasser, Saft) dürfen nicht verwendet werden.

Jede zu Hause eingenommene Dosis sollte täglich mit einer Mahlzeit etwa zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise abends, eingenommen werden.

Gegenanzeigen

- Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma
- Eosinophile Ösophagitis (EoE), bestehend oder anamnestisch, eine andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankung, chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), Dysphagie
- Schwere Mastzellenerkrankung, bestehend oder anamnestisch
- Schwere oder lebensbedrohliche Anaphylaxie innerhalb der letzten 60 Tage vor Beginn der Behandlung mit Palforzia®
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Palforzia® ist nicht für die sofortige Linderung allergischer Symptome bestimmt und bietet auch keine solche. Daher darf dieses Arzneimittel nicht zur Notfallbehandlung von allergischen Reaktionen einschließlich Anaphylaxie verwendet werden.

Adrenalin

Den Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, muss Adrenalin zur Selbstinjektion verordnet werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, jederzeit Adrenalin zur Selbstinjektion mit sich zu führen.

Systemische allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie

Bei der Behandlung mit Palforzia® sind Erdnussallergiker den Allergenen der Erdnuss ausgesetzt, die allergische Symptome verursachen. Daher sind bei diesen Patienten allergische Reaktionen auf dieses Arzneimittel zu erwarten. Diese Reaktionen treten zumeist in den ersten 2 Stunden nach Einnahme der Dosis auf und sind gewöhnlich leicht oder mäßig ausgeprägt, es können jedoch auch schwerere Reaktionen auftreten. Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter und/oder mit hoher Empfindlichkeit gegenüber Erdnüssen haben möglicherweise ein höheres Risiko, während der Behandlung allergische Symptome zu entwickeln.