

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörperkonzentration vom Studieneintritt bis zum Studienende in der Intent-to-Treat (ITT)-Population für die Studien ARC003 und ARC010, gerundet.	18
Tabelle 2-4: Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörperkonzentration vom Studieneintritt bis zum Studienende in der Intent-to-Treat (ITT)-Population für die Studie ARC004, gerundet.	18
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Eine Allergie ist eine abnormale Immunreaktion auf eine harmlose Substanz.	8
Abbildung 2-2: Mechanismus der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie (modifiziert nach (23)).	9
Abbildung 2-3: Übersicht über das AR101-Dosierungsschema basierend auf dem Beispiel der klinischen Studie ARC003 (85).	16
Abbildung 2-4: Veränderung des Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Konzentration vom Studieneintritt bis zum Studienende in der Intent-to-Treat (ITT)-Population für die Studien ARC003 (+ARC004) und ARC010. <i>ps= peanut-specific</i>	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIT	Allergen-Immuntherapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPIT	epikutane Immuntherapie
IDE	Initiale Eskalationsphase
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgG4	Immunglobulin G4
IL-13	Interleukin-13
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-9	Interleukin-9
ITT	Intent-to-Treat
LC-MS-MS	Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie
M-Zellen	Mikrofaltenzellen
OIT	orale Immuntherapie
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
ps	peanut-specific, Erdnuss-spezifisch
PZN	Pharmazentralnummer
RP-HPLC	Umkehrphasen-Hochleistungschromatographie
SCIT	subkutane Immuntherapie
SD	Standardabweichung
SLIT	sublinguale Immuntherapie
Syk	Spleen tyrosine kinase
T _H 2	T-Helfer-Zellen Typ-2
T _{reg}	regulatorische T-Zellen

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea L.</i> , semen (Erdnüsse), auch als „AR101“ bezeichnet
Handelsname:	Palforzia®
ATC-Code:	V01AA08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16903164	EU/1/20/1495/001	0,5 mg / 1 mg, für die Initiale Dosisescalation	13 ST
16903170	EU/1/20/1495/002	1 mg, für 3 mg täglich	48 ST
16903187	EU/1/20/1495/003	1 mg, für 6 mg täglich	96 ST
16903201	EU/1/20/1495/004	1 mg / 10 mg, für 12 mg täglich	48 ST
16903218	EU/1/20/1495/005	20 mg, für 20 mg täglich	16 ST
16903224	EU/1/20/1495/006	20 mg, für 40 mg täglich	32 ST
16903230	EU/1/20/1495/007	20 mg, für 80 mg täglich	64 ST
16903247	EU/1/20/1495/008	20 mg / 100 mg, für 120 mg täglich	32 ST
16903253	EU/1/20/1495/009	20 mg / 100 mg, für 160 mg täglich	64 ST
16903276	EU/1/20/1495/011	100 mg, für 200 mg täglich	32 ST
16903282	EU/1/20/1495/010	20 mg / 100 mg, für 240 mg täglich	64 ST
16903299	EU/1/20/1495/012	300 mg, für 300 mg täglich	15 ST
16903307	EU/1/20/1495/013	300 mg, für 300 mg täglich (Erhaltung)	30 ST

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Erdnussallergie ist eine ernste Erkrankung, die mit schweren allergischen Reaktionen assoziiert ist (1, 2). Erdnussallergene sind die häufigsten Auslöser lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen bei Kindern sowie tödlicher nahrungsmittelbedingter allergischer Reaktionen (2-5). In Europa wurde die Punktprävalenz der Erdnussallergie auf 1,6 % geschätzt (6, 7). Die Erdnussallergie tritt normalerweise in der frühen Kindheit auf und bleibt im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien wie Milch- und Hühnereiallergie oft lebenslang bestehen – der Grund dafür ist noch nicht bekannt (8, 9).

Wie andere Lebensmittelallergien umfasst auch die Erdnussallergie ein breites Spektrum an klinischen allergischen Symptomen, die sich in einzelnen oder mehreren Organen manifestieren können: Häufig betroffen sind dabei die Haut (Urtikaria, Angioödem), die Atemwege (Atembeschwerden), der Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Diarrhö) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotension, Arrhythmie) (2, 10). Die Symptome können lokalisiert sein oder mehr als ein Körpersystem betreffen (systemisch) und variieren dabei in ihrer Schwere von mild (z.B. Juckreiz, Urtikaria) bis lebensbedrohlich (systemische allergische Reaktion) oder in extremen Fällen sogar tödlich (2).

Es gibt bisher keine zugelassene Therapieoption für die zugrundeliegende Ursache einer Erdnussallergie (11). Daher beschränkt sich der aktuelle Versorgungsstandard von Patienten mit Erdnussallergie auf die strikte Vermeidung von Erdnüssen und die Behandlung allergischer Symptome nach versehentlicher Exposition. Da schon geringste Mengen an Erdnussprotein zu schweren Reaktionen führen können, ist eine strenge Karenz und permanente Aufmerksamkeit im Alltag von entscheidender Bedeutung. Die damit verbundene Belastung kann sich häufig negativ auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien auswirken. Patienten mit Erdnussallergie und ihre Familien leiden unter erhöhtem Stress und Angst im Zusammenhang mit der Erdnussvermeidung, der Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen und der sozialen Isolation und Hilflosigkeit, die sich aus den Einschränkungen des täglichen Lebens ergeben können (12-16).

Palforzia® ist die erste und derzeit die einzige zugelassene effektive Therapie für die Behandlung von Patienten mit Erdnussallergie. Palforzia® adressiert als orale Immuntherapie (OIT) direkt die Ursache der Erkrankung und ermöglicht eine erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnussallergene.

Immuntoleranz gegenüber Lebensmitteln

Damit das Immunsystem den Organismus schützen kann, muss es zunächst zwischen harmlosen und schädlichen Stoffen unterscheiden (17). Der Prozess, durch den das Immunsystem Stoffe als "harmlos" identifiziert und keine Immunantwort auslöst, wird als "Toleranzentwicklung" bezeichnet. Toleranz ist ein immunologischer Zustand, in dem unter normalen Bedingungen die Immunreaktion nach Exposition gegenüber dem harmlosen Stoff unterdrückt wird (18-20). Die Immuntoleranz wird durch regulatorische T-Zellen („T_{reg}“), eine Subpopulation von T-Zellen, gesteuert, die immunsuppressiv wirken. Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen, die zur Unterdrückung der Immunantwort durch T_{reg}-Zellen führen, noch nicht umfassend verstanden sind, ist bekannt, dass T_{reg}-Zellen entzündungshemmende Zytokine produzieren, die die Aktivität von T-Helferzellen, B-Zellen und anderen an der Immunantwort beteiligten Zellen unterdrücken (21, 22).

Ein Zusammenbruch oder eine Fehlfunktion des Toleranzmechanismus kann zu Überempfindlichkeit oder abnormalen Entzündungsreaktionen führen, wie beispielsweise Immunglobulin E (IgE) - vermittelte Nahrungsmittelallergien (s. Abbildung 2-1).

	Pathogen	Selbst	Harmlose Substanz (z.B. Lebensmittel)
Gesunde Immunreaktion	Aktivierung des Immunsystems	Toleranz	Toleranz
Abnormale Immunreaktion	Versagen des Immunsystems	Autoimmunreaktion	Allergie

Abbildung 2-1: Eine Allergie ist eine abnormale Immunreaktion auf eine harmlose Substanz.

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie

Erdnussallergie gehört zu den IgE-vermittelten Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch eine Überproduktion von IgE-Antikörpern unmittelbar nach Exposition gegenüber dem Allergen verursacht werden. Nahrungsmittelallergien entwickeln sich in zwei Phasen: eine Sensibilisierungsphase und eine Effektorphase. Während die Sensibilisierungsphase als Folge einer Beeinträchtigung der oralen Toleranz auftritt, wird die Effektorphase durch erneute Exposition gegenüber dem sensibilisierenden Allergen ausgelöst (s. Abbildung 2-2) (23).

Sensibilisierungsphase: Nach der Nahrungsaufnahme und -verdauung können Nahrungsmittelallergene über die epitheliale Barriere entweder durch spezialisierte Mikrofaltenzellen (M-Zellen) aufgenommen werden oder diese aufgrund von Schäden in der Schleimhautschicht passieren (24). Darauf folgend werden Nahrungsmittelallergene von antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen aufgenommen und auf deren Oberfläche durch die Bindung an den Haupthistokompatibilitäts-Komplex Klasse II naiven CD4-positiven T-Zellen präsentiert. Durch Stimulation mit Interleukin-4 (IL-4) differenzieren sich naive CD4⁺ T-Zellen zu allergenspezifischen T-Helfer Typ-2 (T_H2)-Zellen und produzieren verschiedene Zytokine wie IL-4, Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-9 (IL-9) und Interleukin-13 (IL-13)(25). Die Aktivierung von T_H2-Zellen anstelle von T_{reg}-Zellen stellt das wichtigste molekulare Ereignis bei der Unterscheidung zwischen Allergie und oraler Toleranz dar. Die sekretierten Zytokine führen zur Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen zu allergenspezifischen IgE-produzierenden Plasmazellen und zur Proliferation und Aktivierung von Mastzellen (s. Abbildung 2-2) (26, 27). Zirkulierende allergenspezifische IgE-Antikörper binden nach Bindung eines Antigens an die hochaffinen IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Effektorzellen, z.B. Mastzellen und basophilen Granulozyten. Diese Sensibilisierungsphase verläuft in der Regel asymptomatisch.

Effektorphase: Bei erneutem Kontakt mit denselben Allergenen binden die Allergene an dann bereits auf der Oberfläche von Mastzellen befindliche allergenspezifische IgE-Antikörper, die sich nach Kontakt mit dem Antigen auf den Mastzellen miteinander quervernetzen. Durch die

Quervernetzung der Antikörper werden die IgE-Rezeptoren auf den Mastzellen aktiviert. Dies löst eine Signalkaskade aus, die zur Phosphorylierung der Tyrosinkinase Syk (spleen tyrosine kinase) und zur Degranulation der Mastzellen führt (28). Die anschließende Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Plättchenaktivierender Faktor (PAF), Prostaglandin und Zytokinen, sind für das Auftreten der allergischen Symptome verantwortlich (23, 24).

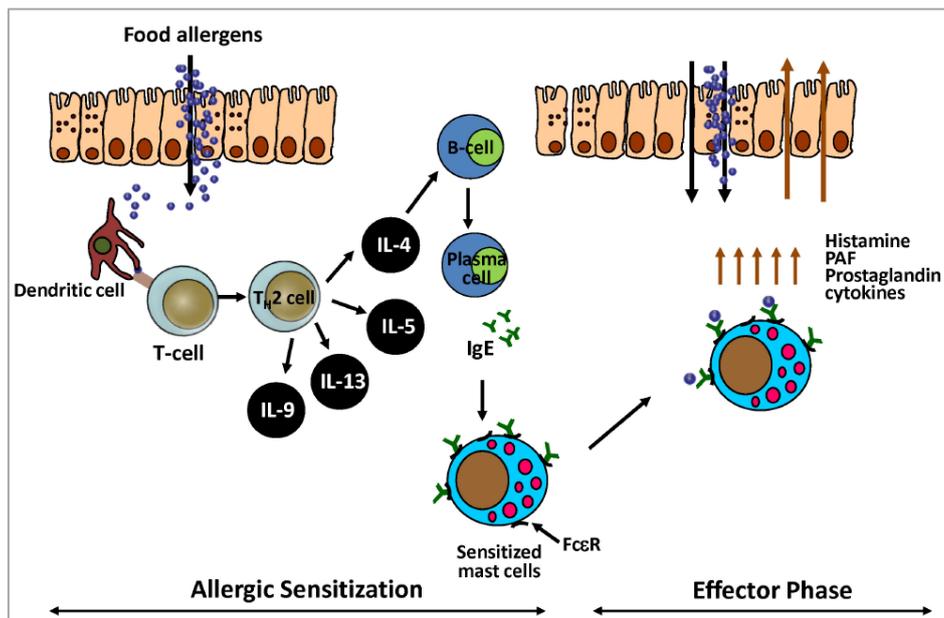


Abbildung 2-2: Mechanismus der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie (modifiziert nach (23)).

Der Prozess, der zu einer IgE-vermittelten Allergie führt, beginnt mit der Sensibilisierung. Die Allergene werden von antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen aufgenommen, die den Haupthistokompatibilitäts-Komplex Klasse II exprimieren und naiven CD4⁺ T-Zellen präsentieren. In Gegenwart von Interleukin-4 (IL-4) induziert dieser Zell-Zell-Kontakt die Aktivierung von CD4⁺ T-Zellen, die sich zu allergenspezifischen T-Helfer Typ-2 (T_H2)-Zellen differenzieren. T_H2-Zellen produzieren die Interleukine 4, 5, 13 und 9, die dazu führen, dass sich allergenspezifische B-Zellen bilden und zu allergenspezifischen Immunglobulin E (IgE)-Antikörper produzierenden Plasmazellen differenzieren. Allergenspezifische IgE-Antikörper binden an hochaffine IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Mastzellen oder basophilen Granulozyten. In der Effektorphase vernetzen sich die allergenspezifischen IgE-Antikörper und initiieren bei erneutem Allergenkontakt zur Mastzelldegranulation. Die Degranulation der Mastzellen induziert anschließend die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Plättchenaktivierendem Faktor (PAF), Prostaglandin und Zytokinen, die zur Entstehung allergischer Symptome führen.

Unvorhersehbarkeit der Schwere allergischer Reaktionen auf Erdnussprotein

Die Schwere der allergischen Reaktionen, insbesondere hervorgerufen durch Erdnuss, ist nicht vorhersehbar: Diverse Komorbiditäten und Kofaktoren können die Schwere einer allergischen Reaktion wesentlich beeinflussen (11). Zu häufigen Komorbiditäten gehören Asthma, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und systemische Mastozytose. Andere Faktoren, die die Schwere einer allergischen Reaktion beeinflussen und möglicherweise zu einer schwerwiegenderen Reaktion führen können, sind eine Vorgeschichte schwerer systemischer allergischer Reaktionen, bestimmte Medikamente (z.B. nichtselektive Betablocker und nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente), Sport, Schlafentzug, Müdigkeit, Stress,

Alkoholkonsum, Menstruation, Viruserkrankungen und weitere (29-32). Momentan existieren keine diagnostischen Tests, die den Schweregrad einer allergischen Reaktion auf Erdnuss aufgrund früherer Reaktionen vorhersagen können. Die anamnestische Reaktionsstärke besitzt keinen prädiktiven Wert für die Stärke zukünftiger allergischer Reaktionen auf Erdnüsse. Deshalb leben Patienten mit Erdnussallergie unter der ständigen Gefahr, eine lebensbedrohliche allergische Reaktion zu entwickeln (7, 33, 34).

Aufgrund der mannigfaltigen komorbiden Bedingungen und Faktoren, die die Schwere einer Reaktion beeinflussen, besteht kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer auslösenden Dosis von Erdnussprotein und der Schwere der klinischen Reaktion. Bei Patienten mit Erdnussallergie besteht das Risiko, lebensbedrohliche Reaktionen zu erleiden schon nach versehentlicher Exposition gegenüber kleinsten Mengen Erdnussprotein. Es wird geschätzt, dass 5 % der Patienten mit Erdnussallergie auf nur 0,5 - 1,5 mg Erdnussprotein reagieren – dies entspricht weniger als einem Prozent (0,25 %) einer Erdnuss (29, 35-37). Trotz der Einhaltung einer strengen erdnussvermeidenden Diät können daher allergische Reaktionen immer noch auftreten (29, 35-37). Daher lässt sich ein versehentlicher Kontakt mit Erdnuss nicht vermeiden. Die unvorhersehbare Natur versehentlicher Exposition hinsichtlich des Zeitpunkts und der Schwere allergischer Reaktionen zeigt daher den hohen medizinischen Bedarf für eine Therapie von Patienten mit Erdnussallergie.

Aktuelles Management der Erdnussallergie

Bis heute existiert keine zugelassene Behandlung einer Erdnussallergie, die über die symptomatische Kontrolle der allergischen Reaktionen hinausgeht. Der aktuelle Versorgungsstandard für Patienten mit Erdnussallergie beschränkt sich damit auf die strikte Vermeidung von Erdnüssen und die Behandlung von allergischen Symptomen, die nach Exposition auftreten. Ein wichtiger Bestandteil des aktuellen Therapiestandards der Erdnussallergie ist die Aufklärung des Patienten und der Angehörigen über die Erkennung und Behandlung allergischer Symptome und den angemessenen Einsatz von Notfallmedikamenten, wie z.B. Adrenalin-Autoinjektoren (11, 34). Die Behandlung mit intramuskulärem Adrenalin ist die erste Versorgungsmaßnahme bei Anaphylaxie (38, 39). Da sich der Versorgungsstandard auf Ernährungseinschränkungen und die Behandlung akuter Symptome beschränkt, besteht ein hoher Bedarf für eine Therapie, die über die Kontrolle allergischer Symptome hinausgeht.

Allergen-Immuntherapie (AIT)

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist eine vielversprechende Therapieoption, die Patienten „desensibilisiert“ und ihnen dadurch ermöglicht, weniger stark auf ein Nahrungsmittelallergen zu reagieren. In der Allergen-Immuntherapie wird ein desensibilisierter Status durch wiederholte Verabreichung allmählich steigender Dosen spezifischer Proteinallergene induziert und dadurch die Empfindlichkeit gegenüber dem Allergen reduziert. Dabei stellt die AIT die Immuntoleranz durch Immunmodulation wieder her und ist damit die einzige kausale Therapie für eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie. Da die Therapie hauptsächlich durch die Verabreichung des auslösenden Allergens wirkt, ist insbesondere zu Beginn der Therapie das Auftreten unerwünschter Ereignisse wahrscheinlich.

Wie der Desensibilisierungsprozess im Detail funktioniert und wie das verabreichte Allergen die Immunantwort verändert, um die allergischen Signalkaskaden zu verändern, die ansonsten zu einer allergischen Reaktion führen würden, wird noch untersucht und scheint u.a. vom Verabreichungsweg des therapeutischen Allergens abzuhängen (40). Immuntherapien werden je nach Verabreichungsweg unterschieden: es existiert subkutane Immuntherapie (SCIT), sublinguale Immuntherapie (SLIT), epikutane Immuntherapie (EPIT) und orale Immuntherapie (OIT). Bei SCIT werden kleine Dosen des Allergens unter die Haut injiziert, während bei SLIT das Allergen unter die Zunge gegeben wird. EPIT ist eine neuartige Therapie zur Behandlung von Nahrungsmittelallergien und beinhaltet die Abgabe des Allergens über die Haut durch Auftragen eines allergenhaltigen Pflasters. In der OIT wird das Allergen oral eingenommen.

Frühere Versuche von Immuntherapien zur Desensibilisierung gegenüber Erdnuss

Verschiedene AIT-Formen wurden bereits für Erdnussallergie getestet. Den ersten Therapieansatz stellte 1992 die SCIT dar. Diese führte jedoch zu einer hohen Rate systemischer allergischer Reaktionen und dem vorzeitigen Studienabbruch aufgrund tödlicher Reaktionen (41). Infolgedessen wurden andere Verabreichungswege erforscht (42): SLIT zeigte ein gutes Sicherheitsprofil bei Kindern mit Erdnussallergie (43, 44). Die desensibilisierende Wirkung der SLIT war jedoch nur moderat. Dies ist wahrscheinlich auf die begrenzte Menge an Erdnussallergenen zurückzuführen, die über SLIT den Körper erreichen, wodurch die Desensibilisierungswirkung begrenzt wird. Daher ist die Limitation, angemessene Mengen des Allergens zu verabreichen, eine praktische Einschränkung der SLIT (45). Generell wird eine nachhaltige Desensibilisierung nach 3-5 Jahren mit SCIT sowie SLIT erreicht (46, 47). EPIT wird derzeit für Erdnussallergie untersucht. Eine Phase-2-Studie zeigte auf, dass EPIT keine dosisbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse verursacht (48). Die Wirkung der Desensibilisierung war jedoch nur moderat, was wie bei SLIT auf die geringen Dosen von Erdnussallergenen zurückzuführen sein könnte, die den Patienten verabreicht werden können.

Die OIT ist die am häufigsten untersuchte Therapie für Erdnussallergie und führt im Vergleich zu anderen Therapien zu einer besseren Desensibilisierung (11, 49). Einer der Vorteile dieser Therapie besteht darin, dass physiologische Mengen des Nahrungsmittelallergens auf dem natürlichen Weg aufgenommen werden können, die ausreichend sind, um einen desensibilisierten Zustand zu erreichen. Die OIT für Erdnussallergie wurde in den letzten Jahren in mehreren kleinen klinischen Studien untersucht und zeigte eine starke und klinisch bedeutsame desensibilisierende Wirkung bei Patienten mit Erdnussallergie. Die Studiendesigns variierten zwischen den Studien und umfassten randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte (50); randomisierte, kontrollierte (51); und Open-Label-Studien (52-55). Die Desensibilisierung wurde meist anhand einer oralen kontrollierten Provokation zum Studienende ermittelt. Die Desensibilisierung geschah mittels Erdnussmehl, Erdnussprotein oder ganzen gerösteten Erdnüssen. Nach einer Aufdosierungsphase lag die tägliche Erhaltungsdosis zwischen 300 und 4000 mg Erdnuss pro Tag, dies entspricht 1 bis 13 Erdnüssen pro Tag.

Patienten während und nach Erdnuss-OIT tolerierten deutlich höhere Dosen des Allergens als zu Beginn der Studie. Obwohl Erdnuss-OITs zu einer verbesserten Desensibilisierung führten,

waren die Studien zu klein, um generelle Aussagen über die Wirksamkeit der OIT zu treffen. Zudem wurden zwischen den Studien verschiedene OIT-Dosierungsschemata und erdnusshaltige Produkte verwendet, so dass das Nutzen-Risiko-Profil aus diesen Studien nur schwer zu interpretieren ist. Insbesondere bei Erdnüssen ist die Verabreichung standardisierter und kontrollierter Dosen (in Menge und Qualität) aufgrund der potenziell schweren allergischen Reaktionen in Verbindung mit der inhärenten Variabilität der Reaktionen des Patienten auf Erdnussprotein von großer Bedeutung. Die beobachtete Variabilität der klinischen Reaktion erschwert die Einschätzung des Desensibilisierungserfolges. Daher besteht ein Bedarf an wirksamen und sicheren OIT-Produkten, um einen hohen Qualitätsstandard und eine gleichbleibende, standardisierte Therapie zu gewährleisten.

Zusammengenommen haben mehrere kleine Studien auf eine vorteilhafte Wirkung der Erdnuss-OIT hingewiesen. Es fehlte jedoch ein standardisiertes und kontrolliertes Therapeutikum, das in ausreichend großen klinischen Studien untersucht wurde. Dieses ist nun erstmals mit AR101 verfügbar ist: Gemäß aktueller Leitlinien sollte bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine OIT mit einem zugelassenen Therapeutikum angeboten werden (11).

Weitere Therapien in der Entwicklung

Derzeit befindet sich als weitere Therapieoption für Nahrungsmittelallergien Omalizumab, ein monoklonaler anti-IgE Antikörper, in der klinischen Entwicklung. Dieser soll durch das Binden von IgE Antikörpern die Bindung und Degranulation von Basophilen und Mastzellen verhindern und dadurch die Konzentration an IgE im Blut der Betroffenen reduzieren. Omalizumab ist bereits für die Behandlung von allergischem Asthma, chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) sowie bei chronisch spontaner Urtikaria indiziert (56). Omalizumab agiert allerdings als potenzielle Therapie für Erdnussallergiker nicht Erdnuss-IgE spezifisch, sondern zielt auf die IgE-Gesamtkonzentration ab. In ersten Studien an Patienten mit Erdnussallergie konnten bereits erste Erfolge erzielt, sowie insbesondere als Add-on ein positiver Einfluss auf eine beschleunigte Aufdosierung im Rahmen einer Immuntherapie demonstriert werden (57-62). In den USA befindet sich Omalizumab derzeit in der klinischen Phase 3 für die Behandlung von Nahrungsmittelallergien – in Einzelfällen wird Omalizumab allerdings bereits zur Behandlung von Patienten mit Erdnussallergie in Europa eingesetzt ((61), persönliche Kommunikation). Grundsätzlich existiert dennoch keine Zulassung bei Erdnuss- oder einer sonstigen Nahrungsmittelallergie in Europa oder den USA.

Palforzia® stellt die erste zugelassene OIT für Erdnussallergie dar

Palforzia® ist die erste und derzeit die einzige zugelassene und effektive OIT zur Behandlung der Erdnussallergie und sollte gemäß aktueller Leitlinien unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit Erdnussallergie angeboten werden (11).

Palforzia® ist ein oral einnehmbares biologisches Produkt aus Erdnüssen (*Arachis hypogaea*) und enthält alle in Erdnüssen enthaltenen Allergene.

Indikation

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

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

Bedeutung der Erdnussallergene

Erdnüsse (*Arachis hypogaea*) gehören zur Familie der Leguminosen und sind der häufigste Auslöser für nahrungsmittelbedingte schwere allergische Reaktionen. Erdnuss enthält eine Vielzahl von Allergenen, darunter Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10, Ara h 11, Ara h 12, Ara h 13, Ara h 14, Ara h 15, Ara h 16 and Ara h 17 (Ara h steht für *Arachis hypogaea*) (63). Die meisten Erdnussallergene sind Samenspeicherproteine und pflanzenschutzbezogene Proteine, die aus vier Hauptproteinfamilien stammen: die Cupin-Superfamilie, die Prolamin-Superfamilie, Profilin und Bet v-1-bezogene Proteine. Erdnussallergene werden in der Regel abhängig von ihrer allergenen Potenz in Haupt- und Nebenallergene unterteilt (64). Hauptallergene sind Proteine mit der höchsten IgE-Bindungskapazität. Auf diese Proteine zeigen mehr als 50 % der Patienten mit Erdnussallergie eine Reaktion (65). Zu den wichtigsten Hauptallergenen der Erdnuss gehören Ara h 1 (Cupin-Superfamilie) sowie Ara h 2 und Ara h 6 (Prolamin-Superfamilie) (63, 66, 67). Bei Nebenallergenen erfolgt die Sensibilisierung durch Kreuzreaktivität mit anderen strukturell ähnlichen Allergenen. Dabei kann das Muster der Sensibilisierung auf Erdnussallergene in verschiedenen geografischen Regionen allerdings leicht variieren (66). Grundsätzlich lösen alle Erdnussallergene eine inter- und intraindividuell heterogene Immunantwort bei Patienten mit Erdnussallergie aus (68), wobei von den allergenen Proteinen Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 als die klinisch wichtigsten oder potentesten (immunodominanten) Allergene bezeichnet werden (66, 69-72).

Darüber hinaus kann die Prozessierung von Erdnüssen möglicherweise die Struktur der Erdnussallergene verändern und deren allergene Eigenschaften beeinflussen. Während gezeigt wurde, dass das Rösten das allergene Potenzial der Erdnuss durch die Bildung von Proteinaggregaten erhöht, hatte das Braten oder Kochen von Erdnüssen einen gegenteiligen Effekt (73, 74). Durch diese Variabilität der Allergenität der Erdnussproteine, die entweder inhärent oder durch die Prozessierung verursacht wird, ist eine standardisierte und kontrollierte Herstellung des therapeutischen Präparates von entscheidender Bedeutung.

Palforzia®-Zusammensetzung und Herstellungsprozess

Palforzia® wird aus leicht gerösteten, roh geschälten Erdnüssen gewonnen und nach Standardverfahren zu 12 % entfetteten Erdnussmehl prozessiert. Dadurch besteht Palforzia® aus einer Mischung aller Erdnussproteine von Ara h 1 bis Ara h 17, von denen Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 die immundominantesten sind (66, 69-72).

Die strukturelle Identität der einzelnen Komponenten von Palforzia® wird durch Peptid-Mapping mittels Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS-MS)-Analyse mit hoher Nachweisempfindlichkeit bestätigt. Struktur und Vorhandensein der in

Palforzia® enthaltenen Proteine wird durch massenspektrometrische Aminosäure-Sequenzanalyse, Protein-Identität und die relative Häufigkeit einzelner Erdnussproteine charakterisiert. Zusätzlich werden die drei Hauptallergene Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 in Palforzia® routinemäßig über eine validierte Umkehrphasen-Hochleistungs-chromatographie (RP-HPLC)-Methode in jeder Endproduktcharge bewertet, um das Profil dieser Allergene zu bestimmen und die Gleichmäßigkeit von Charge zu Charge sicherzustellen. Die allergene Potenz der immundominanten Allergene Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 wird zudem mittels validiertem „relative potency“ enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) kontrolliert.

Palforzia® enthält ein gleichbleibendes Profil aller Erdnussproteine, einschließlich der klinisch relevantesten Hauptallergene (Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6), sowie der Nebenallergene Ara h 3, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10, Ara h 11, Ara h 13, Ara h 14 und Ara h 15 (75). Palforzia® wird nach den Vorgaben der guten Herstellungspraxis (GMP) hergestellt und ist damit das erste charakterisierte und qualitätskontrollierte, standardisierte Erdnussprodukt, das eine gleichbleibende Zuführung aller relevanten Allergene gewährleistet.

Palforzia® ist kein Extrakt aus Erdnussproteinen, sondern stellt ganze Erdnüsse mit allen relevanten Allergenen in einer natürlichen, standardisierten und kontrollierten Zusammensetzung dar. Auf diese Weise ist Palforzia® unabhängig von Heterogenität und geografischer Region bei allen Patienten mit Erdnussallergie wirksam.

Wirkmechanismus von AR101

Ähnlich wie bei anderen OIT ist der Wirkmechanismus von Palforzia® nicht im Detail verstanden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die ständige Einnahme niedriger Dosen von Erdnussproteinen zu einer zunehmenden molekularen Desensibilisierung führen: Leichte allergische Reaktionen können als Folge erhöhter Konzentrationen von Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern, Erdnuss-spezifischen T_H2-Zellen und proinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-4, IL-13) auftreten (23, 24). Eine verlängerte Exposition gegenüber Palforzia® während der OIT induziert jedoch eine chronische Überstimulation der T_H2-Zellen, die dadurch inaktiv werden und / oder durch Apoptose absterben. Gleichzeitig wird stattdessen die Differenzierung von T-Zellen in immunsuppressive regulatorische T-Zellen („T_{reg}“) veranlasst (76). Der Treiber der Desensibilisierung ist daher die chronische Überaktivierung Erdnuss-spezifischer T_H2-Zellen, die einen Populationswechsel von Erdnuss-spezifischen T_H2 zu Erdnuss-spezifischen T_{reg}-Zellen bewirkt. Die Produktion von immunsuppressiven Chemokinen wie Interleukin-10 durch T_{reg}-Zellen bewirkt einen Klassenwechsel von Erdnuss-spezifischen IgE-produzierenden B-Zellen zur Produktion von Erdnuss-spezifischem Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörpern und unterdrückt damit die Aktivität von Erdnuss-spezifischen IgE-produzierenden B-Zellen. Zirkulierende Erdnuss-spezifische IgG4-Antikörper im Blut binden zudem an Erdnussallergene und maskieren diese, bevor sie von IgE-Antikörpern erkannt werden könnten. Damit wird die Bindung an IgE-Antikörper und die anschließende Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z.B. Histamin) aus basophilen Granulozyten und Mastzellen verhindert (76-78). Zusätzlich unterdrückt IgG4 die Immunantwort weiter, indem es über das Fc-Fragment der IgG-Rezeptor-II-Rezeptoren direkt an die Oberfläche von basophilen Granulozyten bindet, und eine Hemmung der Degranulation

verursacht (76, 79). Zu den immunologischen Veränderungen im Zusammenhang mit der Desensibilisierung gehören daher eine Abnahme Erdnuss-spezifischer T_H2-Zellen, eine erst steigende, dann aber abfallende Konzentrationen Erdnuss-spezifischer IgE-Antikörper und proinflammatorischer Marker, sowie eine Zunahme Erdnuss-spezifischer T_{reg}-Zellen, Erdnuss-spezifischer IgG4-Antikörper und entzündungshemmender Botenstoffe (76, 80).

Zusammengenommen bewirkt die Therapie mit Palforzia[®] zunächst eine vorübergehende Zunahme der Entzündungsreaktion, einschließlich erhöhter Mengen an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern. Während der OIT sinkt die Konzentration der Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörper jedoch wieder. Gleichzeitig steigt die Konzentration der IgG-Antikörper sowie der T_{reg}-Zellen, wodurch ein Zustand der Desensibilisierung mit minimaler bis keiner klinischen Reaktion auf die Allergene hergestellt wird (43, 50, 52, 53, 81). Dadurch führt Palforzia[®] zu einer immunologischen Toleranz gegenüber Erdnuss: Sowohl die symptomauslösende Allergendosis wird erhöht, als auch die klinische Reaktion auf Erdnuss-Exposition reduziert – im Alltag sinkt das Risiko für allergische Reaktionen auf Erdnuss (11, 76, 82, 83).

Detailliertes Behandlungsschema von AR101

Palforzia[®] wird oral verabreicht, indem der Inhalt der Kapseln oder Beutel mit einem Trägerlebensmittel vermischt wird, das dann vom Patienten eingenommen wird. Palforzia[®] wird nach einem standardisierten Behandlungsschema in drei aufeinanderfolgenden Phasen verabreicht (s. Abbildung 2-3):

- eine initiale Aufdosierung mit niedrigen Dosen an Palforzia[®] zur Prüfung der Verträglichkeit,
- eine Dosissteigerung mit langsamer Steigerung der täglichen Palforzia[®]-Dosis und
- eine Erhaltungsphase mit einer konstanten täglichen Dosis von 300 mg Palforzia[®].

Für genaue Angaben zur Anwendung von Palforzia[®] siehe Fachinformation (84).

Während der initialen Aufdosierung am ersten Tag wird Palforzia[®] in steigenden geringen Mengen von 0,5 mg bis 6 mg Erdnussprotein in Intervallen von 20- bis 30 Minuten unter der Aufsicht eines Arztes in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung verabreicht, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist. Wird diese Phase als toleriert erachtet, beginnt die Phase der Dosissteigerung. Während dieser Phase wird Palforzia[®] über einen Zeitraum von 6 Monaten täglich eingenommen, wobei die Dosis (3, 6, 12, 20, 40, 80, 120, 160, 200, 240, 300 mg) alle zwei Wochen erhöht wird. Jede erste Einnahme der nächsten Dosisstufe erfolgt unter der Aufsicht eines Arztes in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung. Während der Erhaltungsphase wird Palforzia[®] täglich als Einzeldosis von 300 mg eingenommen. Um die Verträglichkeit und die klinische Wirksamkeit von Palforzia[®] aufrechtzuerhalten, ist diese tägliche Erhaltungsdosis notwendig. Da Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 24-monatige Behandlung mit Palforzia[®] vorliegen, kann keine Empfehlung der Einnahme von Palforzia[®] über 24 Monate hinausgegeben werden.

Das Dosierungsschema ist flexibel und kann für einen Patienten beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung mit Palforzia® oder bei gleichzeitiger Erkrankung angepasst werden, indem Dosissteigerungen verzögert werden oder die tägliche Palforzia®-Menge zeitweilig reduziert wird.

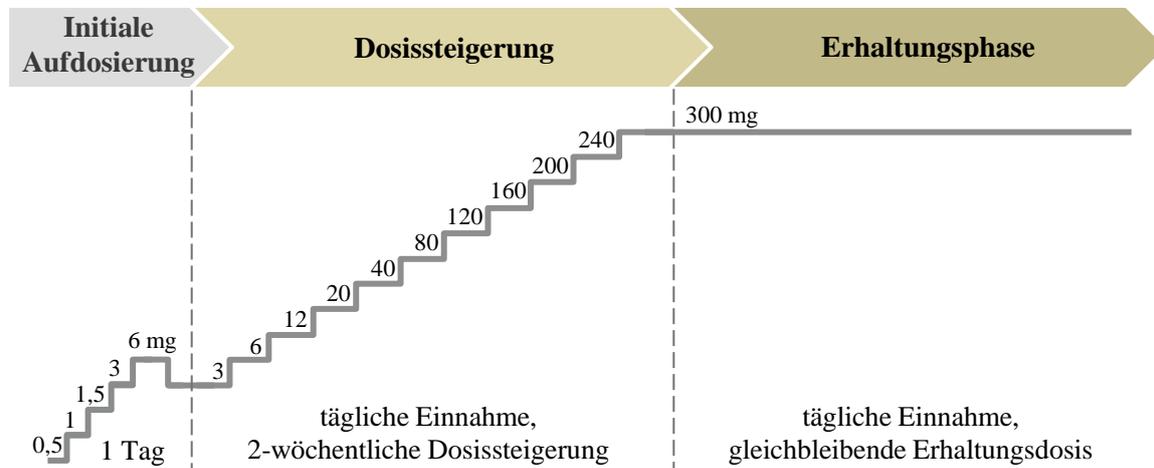


Abbildung 2-3: Übersicht über das AR101-Dosierungsschema basierend auf dem Beispiel der klinischen Studie ARC003 (85).

Immunmodulation durch AR101 (Palforzia®) in klinischen Studien

Die Immunmodulation während der Behandlung mit AR101 (Palforzia®) wurde und wird in 8 klinischen Studien an Patienten mit Erdnussallergie im Alter von 4 - 17 Jahren untersucht. Von diesen Studien sind die europäischen randomisierten kontrollierten Studien ARC003 und ARC010 sowie ARC004 (eine Folgestudie von ARC003) die relevantesten Studien, um den zusätzlichen Nutzen von AR101 nachzuweisen. Nach der Behandlung mit AR101 wurden in den genannten klinischen Studien Veränderungen der wichtigsten immunologischen Marker in der Intent-to-Treat (ITT)-Population beobachtet (s. Abbildung 2-4 und Tabelle 2-3): Die Serumkonzentration von Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörpern wurde in ARC003 und ARC010 zu Studieneintritt/Screening, Ende der Dosissteigerung und zu Studienende erhoben.

In ARC003 stieg die mittlere Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration bei AR101-behandelten Patienten zunächst von der Baseline-Konzentration ($146,4 \pm 223,8$ kUA/L) (Mittelwert \pm SD) bis zum Ende der Dosissteigerungsphase ($375,8 \pm 591,5$ kUA/L) an. Dieser vorübergehende Anstieg wurde als erste Phase des Desensibilisierungsprozesses erwartet. In der Erhaltungsphase nahm die IgE-Konzentration dann durch die laufende Immunmodulation, die zu einer Immunsuppression führte, ab und erreichte nach 6-monatiger Erhaltungsbehandlung mit 190 ± 287 kUA/L bereits fast den Baseline-Wert. Gleichzeitig blieb die mittlere Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration in der Placebo-behandelten Gruppe von ARC003 nahezu konstant und stieg während der Studie nur geringfügig an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der Trend zur Abnahme der IgE-Konzentration wurde auch in der Folgestudie ARC004 weiter beobachtet, in der die Patienten eine zusätzliche Erhaltungsphase von 28 Wochen (Kohorte 1) bzw. 56 Wochen (Kohorte 3A) durchliefen. Kohorte 1 erreichte eine IgE-Konzentration von $93,5 \pm 153,8$ kUA/L nach insgesamt 54 Wochen Erhaltungsbehandlung, und Kohorte 3A erreichte eine deutliche Reduktion auf $73,1 \pm 127,3$ kUA/L nach 82 Wochen Erhaltungstherapie.

In ARC010 wurden die gleichen Trends für die IgE-Antikörper beobachtet: Zunächst stieg die mittlere Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration bei AR101-behandelten Patienten von der Baseline von $136,5 \pm 242$ kUA/L (Mittelwert \pm SD) bis zum Ende der Dosissteigerungsphase auf $286,1 \pm 494,8$ kUA/L an. In der Erhaltungsphase nahm die IgE-Konzentration dann ab und erreichte nach nur 3 Monaten Erhaltungsbehandlung mit $184,5 \pm 357,8$ kUA/L bereits fast den Ausgangswert zu Therapiebeginn. Basierend auf den Ergebnissen von ARC003 und ARC004 wäre auch für ARC010 eine weitere Abnahme der IgE-Konzentration bei fortgesetzter Behandlung zu erwarten.

Wie erwartet, stieg die Konzentration der Erdnuss-spezifischen IgG4-Antikörper in beiden Studien ARC003 und ARC010 vom Baseline-Wert (ARC003: $1,2 \pm 2,1$ mgA/L; ARC010: $0,61 \pm 1,18$ mgA/L) (Mittelwert \pm SD), bis zum Ende der Dosissteigerungsphase (ARC003: $6,7 \pm 7,4$ mgA/L; ARC010: $4,03 \pm 5,16$ mgA/L) und weiter bis zum Ende der Erhaltungsphase (ARC003: $14,2 \pm 23,4$ mgA/L; ARC010: $5,19 \pm 6,10$ mgA/L) an (s. Abbildung 2-4). Dies stellt einen starken Indikator für eine erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnuss durch AR101 dar. Gleichzeitig blieben die IgG4-Konzentrationen in beiden Studien bei Placebo-behandelten Teilnehmern stabil.

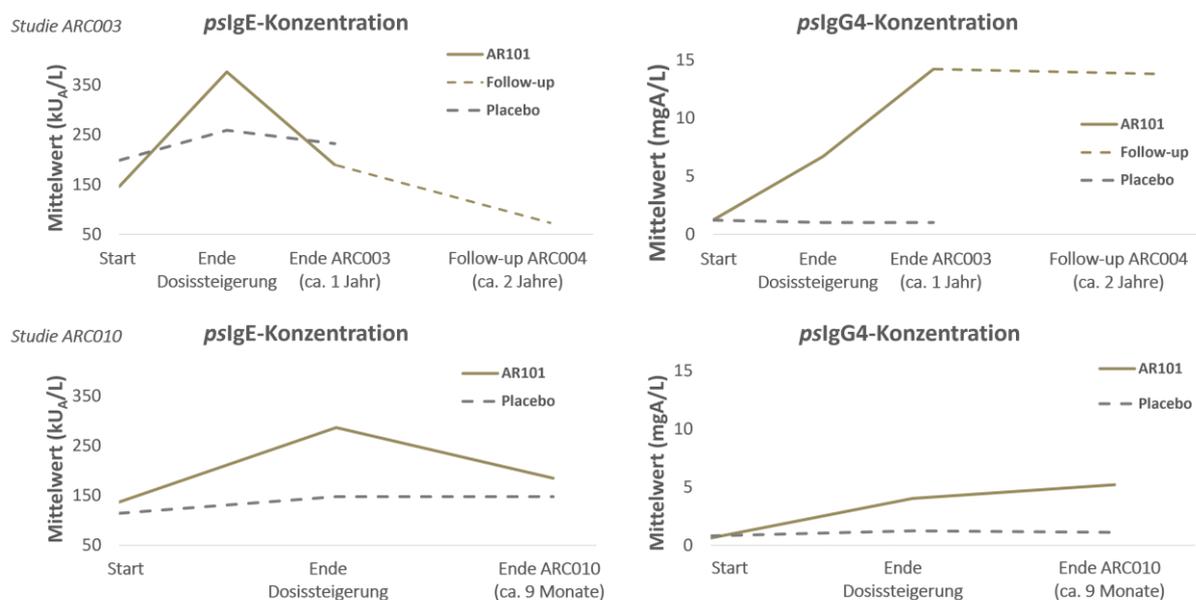


Abbildung 2-4: Veränderung des Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Konzentration vom Studieneintritt bis zum Studienende in der Intent-to-Treat (ITT)-Population für die Studien ARC003 (+ARC004) und ARC010. *ps*= *peanut-specific*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörperkonzentration vom Studieneintritt bis zum Studienende in der Intent-to-Treat (ITT)-Population für die Studien ARC003 und ARC010, gerundet.

	Studieneintritt		Ende der Dosissteigerungsphase		Studienende	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo	AR101	Placebo
Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration (kUA/L)						
ARC003						
N	372	123	305	116	272	104
Mittelwert (SD)	146,4 (223,8)	198,8 (309,5)	375,8 (591,5)	258,6 (413,0)	190 (287,0)	232 (327,1)
Median	68,9	74,8	209,5	118,3	57,9	115,5
ARC010						
N	126	43	98	36	99	37
Mittelwert (SD)	136,5 (242,0)	114,0 (140,7)	286,1 (494,8)	147,2 (167,9)	184,5 (357,8)	147,2 (190,6)
Median	43,5	69,7	62,2	74,2	53,0	70,6
Erdnuss-spezifische IgG4-Konzentration (mgA/L)						
ARC003						
N	353	116	305	116	274	104
Mittelwert (SD)	1,2 (2,1)	1,2 (2,2)	6,7 (7,4)	1,0 (1,1)	14,2 (23,4)	1,0 (1,2)
Median	0,57	0,58	4,24	0,64	6,19	0,57
ARC010						
N	124	42	98	37	98	36
Mittelwert (SD)	0,61 (1,18)	0,81 (1,27)	4,03 (5,16)	1,23 (2,21)	5,19 (6,10)	1,10 (1,96)
Median	0,27	0,39	2,28	0,48	3,27	0,50
Quelle: (86, 87)						

Tabelle 2-4: Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörperkonzentration vom Studieneintritt bis zum Studienende in der Intent-to-Treat (ITT)-Population für die Studie ARC004, gerundet.

	Studieneintritt ARC003	Studieneintritt ARC003 nach Kohorten		Studienende ARC004	
	Insgesamt	Kohorte 1	Kohorte 3A	Kohorte 1 (ARC003 + 28 Wochen)	Kohorte 3A (ARC003 + 56 Wochen)
Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration (kUA/L)					
ARC004					
N	372	105	30	96	26
Mittelwert (SD)	146,2 (223,8)	135 (188,6)	180,0 (496,9)	93,5 (153,8)	73,1 (127,3)
Median	69	77	41	37	18
Erdnuss-spezifische IgG4-Konzentration (mgA/L)					
ARC004					
N	353	98	30	89	25
Mittelwert (SD)	1,17 (2,09)	1,01 (2,11)	1,07 (2,18)	11,63 (10,6)	13,81 (10,4)
Median	0,57	1	0	7	25
Quelle: (86, 88)					

Zusammengenommen wurde die immunmodulatorische Wirkung von AR101 in zwei randomisierten kontrollierten Phase-3-Studien beobachtet und durch Langzeitbeobachtungen weiter unterstützt. Die Behandlung mit AR101 führt zu einer Verringerung des Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration und einer Erhöhung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration und damit zu einer erfolgreichen Immunmodulation. Die Desensibilisierung wurde zudem in oralen Provokationstests und im Haut-Pricktest bestätigt. In oralen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Provokationstests (DBPCFC) waren Patienten nach Behandlung mit AR101 in der Lage, bis zu 1000 mg (2043 mg kumulativ) an Erdnussprotein zu tolerieren. Dieser Effekt setzt sich auch bei längerer Behandlung fort und zeigt, dass die Behandlung mit AR101 einen Desensibilisierungszustand bewirkt.

Fazit

Palforzia® bietet Kindern von 4 bis 17 Jahren erstmals eine zugelassene, kausale und effektive Therapieoption zur Behandlung ihrer Erdnussallergie. Der desensibilisierende Effekt der Therapie zeigt sich sowohl auf molekularer Ebene als auch durch eine bedeutsame Erhöhung des Schwellenwerts für eine allergische Reaktionen auf Erdnuss, eine Verringerung der Häufigkeit von Reaktionen nach versehentlichen Expositionen sowie einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen (11, 82, 83).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung von Palforzia hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.	nein	17.12.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-5 sind der deutschen Fachinformation für Palforzia[®] (Stand: Juli 2021) entnommen (84).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel, die Beschreibung der Anwendungsgebiete und die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Palforzia[®] sowie den Dokumenten der EMA-Zulassung und entsprechender Fachliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Beyer K. *A European perspective on immunotherapy for food allergies*. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(5):1179-84.
2. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, et al. *Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies*. Allergo J Int. 2015;24:256-93.
3. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. *Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry*. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):1128-37 e1.
4. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. *Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry*. Allergol Select. 2017;1(1):21-7.
5. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. *Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report*. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(3):584-91.
6. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. *Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2014;69(8):992-1007.
7. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. *The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review*. Allergy. 2021;76(5):1367-84.
8. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. *The natural history of peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(2):367-74.

9. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. *The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE*. J Pediatr. 2000;137(6):749-55.
10. Al-Muhsen S, Clarke AE, Kagan RS. *Peanut allergy: An Overview*. CMAJ. 2003;168(10):1279-85.
11. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. *Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies*. Allergol Select. 2021;5:195-243.
12. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT, et al. *BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy*. Clin Exp Allergy. 2017;47(6):719-39.
13. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. *Assessment of quality of life in children with peanut allergy*. Pediatr Allergy Immunol. 2003;14(5):378-82.
14. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. *The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children*. Clin Exp Allergy. 2000;30(8):1135-43.
15. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, Ravid NL, Mullarkey C, Rubes M, et al. *Child and parental reports of bullying in a consecutive sample of children with food allergy*. Pediatrics. 2013;131(1):e10-7.
16. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. *Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL)*. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2020.
17. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. *Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance*. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):984-97.
18. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. *Food allergy*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17098.
19. Knoop KA, Miller MJ, Newberry RD. *Transepithelial antigen delivery in the small intestine: different paths, different outcomes*. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29(2):112-8.
20. Steinbach EC, Plevy SE. *The role of macrophages and dendritic cells in the initiation of inflammation in IBD*. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(1):166-75.
21. Zhao H, Liao X, Kang Y. *Tregs: Where We Are and What Comes Next?* Front Immunol. 2017;8:1578.
22. Pandiyan P, Zhu J. *Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3+ regulatory T cells*. Cytokine. 2015;76(1):13-24.
23. Lee JB. *Regulation of IgE-Mediated Food Allergy by IL-9 Producing Mucosal Mast Cells and Type 2 Innate Lymphoid Cells*. Immune Netw. 2016;16(4):211-8.
24. Chan CJ, Richardo T, Lim RLH. *Current Trend in Immunotherapy for Peanut Allergy*. Int Rev Immunol. 2018;37(6):279-90.
25. Mirchandani AS, Besnard AG, Yip E, Scott C, Bain CC, Cerovic V, et al. *Type 2 innate lymphoid cells drive CD4+ Th2 cell responses*. J Immunol. 2014;192(5):2442-8.
26. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang ML, Ward AC, Vuillermin P. *The potential link between gut microbiota and IgE-mediated food allergy in early life*. Int J Environ Res Public Health. 2013;10(12):7235-56.
27. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. *IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity*. J Exp Med. 2008;205(4):897-913.

28. Sanderson MP, Wex E, Kono T, Uto K, Schnapp A. *Syk and Lyn mediate distinct Syk phosphorylation events in Fc ϵ RI-signal transduction: implications for regulation of IgE-mediated degranulation.* Mol Immunol. 2010;48(1-3):171-8.
29. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al. *Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications.* J Allergy Clin Immunol. 2014;133(1):156-64.
30. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. *Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study.* J Allergy Clin Immunol. 2019.
31. Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. *Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis.* Front Immunol. 2017;8:1193.
32. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan CH, Clark AT, et al. *Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food?* Allergy. 2016;71(9):1241-55.
33. Brough HA, Turner PJ, Wright T, Fox AT, Taylor SL, Warner JO, et al. *Dietary management of peanut and tree nut allergy: what exactly should patients avoid?* Clin Exp Allergy. 2015;45(5):859-71.
34. Meadows JA, Yu S, Hass SL, Guerin A, Latremouille-Viau D, Tilles SA. *Health-care resource utilization associated with peanut allergy management under allergen avoidance among commercially insured individuals.* Allergy Asthma Proc. 2021;42(4):333-42.
35. Remington BC. *Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods.* 2013.
36. Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. *Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life.* Clin Exp Allergy. 2016;46(4):610-20.
37. McKenna C, Klontz KC. *Systemic allergic reaction following ingestion of undeclared peanut flour in a peanut-sensitive woman.* Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;79(3):234-6.
38. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology.* Allergy. 2007;62(8):857-71.
39. Ring J, Beyer K. *Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis.* 2014.
40. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. *Immunology of Food Allergy.* Immunity. 2017;47(1):32-50.
41. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. *Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol. 1992;90(2):256-62.
42. Wood RA. *Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future.* J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):973-82.
43. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. *Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization.* J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):640-6 e1.
44. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, et al. *Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial.* J Allergy Clin Immunol. 2013;131(1):119-27 e1-7.
45. Anagnostou K, Clark A. *Peanut immunotherapy.* Clin Transl Allergy. 2014;4:30.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. *Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update*. World Allergy Organ J. 2014;7(1):6.
47. Joint Task Force on Practice P, American Academy of Allergy A, Immunology, American College of Allergy A, Immunology, Joint Council of Allergy A, et al. *Allergen immunotherapy: a practice parameter second update*. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(3 Suppl):S25-85.
48. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, Sussman GL, Brown-Whitehorn TF, Nadeau KC, et al. *Effect of Varying Doses of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Exposure Among Patients With Peanut Sensitivity: A Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2017;318(18):1798-809.
49. Ramesh M, Karagic M. *New modalities of allergen immunotherapy*. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(12):2848-63.
50. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. *A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response*. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):654-60.
51. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. *Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial*. The Lancet. 2014;383(9925):1297-304.
52. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, et al. *Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(1):83-91 e1.
53. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):292-300, e1-97.
54. Yu GP, Weldon B, Neale-May S, Nadeau KC. *The safety of peanut oral immunotherapy in peanut-allergic subjects in a single-center trial*. Int Arch Allergy Immunol. 2012;159(2):179-82.
55. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. *Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):286-91, 91 e1-6.
56. Novartis. *Fachinformation Xolair*. Stand: 24.8.2020.
57. Sampson HA, Leung DYM, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. *A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(5):1309-10.e1.
58. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, et al. *Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017;139(3):873-81.e8.
59. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. *Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy*. European Journal of Pediatrics. 2011;170(11):1471-4.
60. Fiocchi A, Artesani MC, Riccardi C, Mennini M, Pecora V, Fierro V, et al. *Impact of Omalizumab on Food Allergy in Patients Treated for Asthma: A Real-Life Study*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019;7(6):1901-9.e5.
61. Brandstrom J, Vetander M, Sundqvist AC, Lilja G, Johansson SGO, Melen E, et al. *Individually dosed omalizumab facilitates peanut oral immunotherapy in peanut allergic adolescents*. Clin Exp Allergy. 2019;49(10):1328-41.

62. van der Heiden M, Nopp A, Brandstrom J, Carvalho-Queiroz C, Nilsson C, Sverremark-Ekstrom E. *A pilot study towards the immunological effects of omalizumab treatment used to facilitate oral immunotherapy in peanut-allergic adolescents*. Scand J Immunol. 2020:e13005.
63. Palladino C, Breiteneder H. *Peanut allergens*. Mol Immunol. 2018;100:58-70.
64. Mueller GA, Maleki SJ, Pedersen LC. *The molecular basis of peanut allergy*. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14(5):429.
65. Burks W, Sampson HA, Bannon GA. *Peanut allergens*. Allergy. 1998;53(8):725-30.
66. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibanez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, et al. *Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions*. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):603-7.
67. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernandez-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L, et al. *IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study*. Allergy. 2015;70(4):391-407.
68. Renand A, Farrington M, Whalen E, Wambre E, Bajzik V, Chinthrajah S, et al. *Heterogeneity of Ara h Component-Specific CD4 T Cell Responses in Peanut-Allergic Subjects*. Front Immunol. 2018;9:1408.
69. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Makela MJ. *Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study*. Allergy. 2015;70(10):1239-45.
70. Palmer GW, Dibbern DA, Jr., Burks AW, Bannon GA, Bock SA, Porterfield HS, et al. *Comparative potency of Ara h 1 and Ara h 2 in immunochemical and functional assays of allergenicity*. Clin Immunol. 2005;115(3):302-12.
71. Kulis M, Chen X, Lew J, Wang Q, Patel OP, Zhuang Y, et al. *The 2S albumin allergens of Arachis hypogaea, Ara h 2 and Ara h 6, are the major elicitors of anaphylaxis and can effectively desensitize peanut-allergic mice*. Clin Exp Allergy. 2012;42(2):326-36.
72. Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, Knulst AC, Knol EF. *Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen*. Clin Exp Allergy. 2004;34(4):583-90.
73. Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. *Effects of cooking methods on peanut allergenicity*. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(6):1077-81.
74. Maleki SJ, Viquez O, Jacks T, Dodo H, Champagne ET, Chung SY, et al. *The major peanut allergen, Ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function*. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(1):190-5.
75. Aimmune Therapeutics. *Market Access Authorisation module 3.2.S.3.1*. 2019.
76. Kulis MD, Patil SU, Wambre E, Vickery BP. *Immune mechanisms of oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):491-8.
77. Sahin E, Bafaqeeh SA, Guven SG, Cetinkaya EA, Muluk NB, Coskun ZO, et al. *Mechanism of action of allergen immunotherapy*. Am J Rhinol Allergy. 2016;30(5):1-3.
78. Larsen JN, Broge L, Jacobi H. *Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment*. Drug Discov Today. 2016;21(1):26-37.
79. Chirumbolo S, Bjorklund G, Sboarina A, Vella A. *The role of basophils as innate immune regulatory cells in allergy and immunotherapy*. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(4):815-31.
80. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. *Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy*. Nat Rev Immunol. 2016;16(12):751-65.

81. Wambre E. *A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders*. Science Translational Medicine. 2017.
82. Yu S, Smith A, Hass S, Wu E, Chai X, Zhou J, et al. *The Risk Reduction of Accidental Exposure-Related Systemic Allergic Reactions Extrapolated Based on Food Challenge Data After 1 Year of Peanut Oral Immunotherapy*. Adv Ther. 2021;38(8):4321-32.
83. Fernandez-Rivas M, Vereda A, Vickery BP, Sharma V, Nilsson C, Muraro A, et al. *Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy*. Allergy. 2021.
84. Aimmune Therapeutics. *Fachinformation AR101*. Stand: 23.7.2021.
85. Aimmune Therapeutics. *ARC003 Clinical Study Report*. 2015.
86. Aimmune Therapeutics. *Posthoc Analyses Study ARC003*. 2021.
87. Aimmune Therapeutics. *Posthoc Analyses Study ARC010*. 2021.
88. Aimmune Therapeutics. *Posthoc Analyses Study ARC004*. 2021.