

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis
17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer
Erdnussallergie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 14.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	48
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	60
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	73
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	73
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	95
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	96
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	98
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	101
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	114
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	114
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	117
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	118
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	118
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	119
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ergebnisse der Befragung zur Zufriedenheit mit der Behandlung mittels TSQM-9 Fragebogen (Behandlung mit Palforzia [®] , ITT-Population, 4 - 17 Jahre).	44
Tabelle 3-2: Ergebnisse der Abschlussumfrage: Einnahme des Studienprodukts und Belastung durch Klinikaufenthalte (ITT-Population).	45
Tabelle 3-3: Ergebnisse der Abschlussumfrage: Interesse an Weiterbehandlung und Wahrscheinlichkeit zur Weiterempfehlung (ITT-Population).	46
Tabelle 3-4: Ergebnisse der Abschlussumfrage: Allgemeine Einschätzung der Vor- und Nachteile des Studienprodukts (ITT-Population).	47
Tabelle 3-5: Übersicht von Studien zur Prävalenz von Sensibilisierung und Allergie gegen Erdnuss in Deutschland.	50
Tabelle 3-6: Übersicht der verschiedenen Ansätze zur Ermittlung der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland.	53
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	56
Tabelle 3-8: Kontraindikationen von Palforzia [®] gemäß Fachinformation zur Ermittlung der für die Behandlung in Frage kommenden Patienten (Zielpopulation).....	57
Tabelle 3-9: Schrittweise Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß Indikation von Palforzia [®]	58
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	59
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-14: Palforzia [®] für die initiale Aufdosierung	79
Tabelle 3-15: Palforzia [®] Dosis für die Dosissteigerung.....	79
Tabelle 3-16: Tagesdosis von Palforzia [®] für die Erhaltungstherapie	80
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	94

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	95
Tabelle 3-22: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung	102
Tabelle 3-23: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung	103
Tabelle 3-24: Konfiguration der Tagesdosis für die Erhaltungsphase	104
Tabelle 3-25: Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen.....	105
Tabelle 3-26: Anleitungen zur Handhabung von Co-Faktoren	108
Tabelle 3-27: Nebenwirkungen	111
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	119
Tabelle 3-29: Alle Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung notwendig sind	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Typische Symptome einer allergischen Reaktion nach oraler Aufnahme von Nahrungsmittelallergenen, adaptiert von (68).....	20
Abbildung 3-2: Potenzielle Einflussfaktoren bei einer allergischen Reaktion auf Erdnuss (76, 77, 88).	23
Abbildung 3-3: Behandlungsschema einer Allergen-Immuntherapie mit Palforzia®	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGATE	Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie - Training und Edukation e. V.
AIT	Allergen-Immuntherapie
APPEAL	Allergy to Peanuts Impacting Emotions and Life
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD4	Cluster of differentiation 4
cGMP	Current Good Manufacturing Practice
CHMP	Committee for Medicinal Product
CoFAR	Consortium for Food Allergy Research
DBPCFC	double-blind placebo-controlled food challenge
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ED	Symptom auslösende Dosis (eliciting dose)
EMA	European Medicines Agency
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EPAR	European Public Assessment Report
EPIT	epikutane Immuntherapie
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GPA	Gesellschaft Pädiatrische Allergologie
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5

Abkürzung	Bedeutung
IL-9	Interleukin-9
IL-13	Interleukin-13
ITT	Intent-to-Treat
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LOAEL	Lowest observed adverse event level
MAH	Marketing authorization holder
MCAD	Mastzellaktivierungserkrankung
MFA	Medizinischer Fachangestellter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
n.v.	Nicht verfügbar
NAN	Nuss/Anaphylaxie-Netzwerk
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OIT	Orale Immuntherapie
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP	Pädiatrisches Prüfkonzept
PRACTALL	Practical Allergy
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SD	Standard deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
SoC	Standard of Care
Syk	Spleen tyrosine kinase
TH ₂	T-Helfer-Zellen Typ-2
T _{reg}	Regulatorische T-Zellen
TSQM-9	Treatment satisfaction questionnaire for medication
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
VITAL	Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 (1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde *vom G-BA in zwei Beratungsgesprächen beobachtendes Abwarten* definiert (2, 3). 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. Eine detaillierte Begründung wird in Abschnitt 3.1.2 gegeben.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Vorfeld der Einreichung des Dossiers haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden.

- 1. Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-119) nach § 8 AM-NutzenV, u.a. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat am 20. Oktober 2016 stattgefunden.
 - *Anwendungsgebiet:* Palforzia[®] ist eine erdnussbasierte orale Immuntherapie zur Verringerung des Risikos von mittelschweren und schweren allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition gegenüber Erdnüssen bei Patienten mit Erdnussallergie im Alter von 4 bis 55 Jahren. Palforzia[®] sollte in Verbindung mit einer erdnussvermeidenden Diät verwendet werden.
 - *Vom G-BA definierte zVT:* beobachtendes Abwarten
- 2. Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-309) nach § 8 AM-NutzenV, u.a. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat am 27. Februar 2020 stattgefunden.
 - *Anwendungsgebiet:* Palforzia[®] ist als orale Immuntherapie (OIT) für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert, um die Häufigkeit und den Schweregrad allergischer Reaktionen einschließlich Anaphylaxie nach einer Exposition gegenüber Erdnüssen zu verringern. Palforzia[®] ist außerdem zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit bei Erdnussallergikern indiziert, die während der Therapie 18 Jahre alt werden. Die Anwendung von Palforzia[®] sollte in Verbindung mit einer Erdnussvermeidenden Ernährung erfolgen. Palforzia[®] ist nicht für die sofortige Linderung allergischer Symptome bestimmt und bietet auch keine solche.
 - *Vom G-BA definierte zVT:* beobachtendes Abwarten

In beiden Beratungsgesprächen wurde vom G-BA „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für das jeweilige Anwendungsgebiet festgelegt. Da sich die Situation seit den Beratungsgesprächen 2016 und 2020 nicht geändert hat und damit weiterhin keine Arzneimittel oder Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit Erdnussallergie

zugelassen sind, wurde „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

Gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BAs muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (4):

- 1) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2) Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
- 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“

Zu Kriterium 1)

Es gibt derzeit keine zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit Erdnussallergie im Anwendungsgebiet.

Zu Kriterium 2)

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht, da die verfügbaren zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten für Erdnussallergie lediglich die Behandlung von allergischen Symptomen nach Kontakt mit Erdnuss umfassen.

Zu Kriterium 3)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen bisher keine Beschlüsse des G-BA vor.

Zu Kriterium 4)

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei lässt sich feststellen, dass derzeit keine zugelassene Behandlung einer Erdnussallergie existiert (5-8). Die aktuellen Therapieoptionen einer Erdnussallergie sich auf eine strikte Vermeidung von Erdnüssen sowie die Behandlung allergischer Symptome durch den Notfalleinsatz von Adrenalinautoinjektoren beschränkt.

Aimmune Therapeutics Germany GmbH stimmt mit der Entscheidung des G-BAs überein und benennt **„beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie.**

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den Beratungsgesprächen mit dem G-BA wurden den Niederschriften der Beratungsgespräche entnommen (2, 3).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Palforzia® wurde der Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden den Niederschriften der Beratungsgespräche gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV entnommen (2, 3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Aimmune Therapeutics. Fachinformation AR101. Stand: 23.7.2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-119. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-309. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2019.
5. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018;73(4):799-815.
6. 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.

7. Ring J, Beyer K. *Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis*. 2014.
8. 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung

Erdnussallergie ist eine Erkrankung, bei der Betroffene bereits nach Kontakt mit Spuren von Erdnuss schwere, potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen entwickeln können. In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern (1-3). Die Ausprägung der Symptome jener Reaktionen ist dabei sehr heterogen: Die Symptome können lokal auftreten (z.B. Haut, Atemwege oder Gastrointestinaltrakt) oder mehr als ein Körpersystem betreffen (systemisch) und variieren in ihrer Schwere von mild (z.B. Juckreiz, Urtikaria) bis lebensbedrohlich und sogar tödlich (z.B. anaphylaktischer Schock) (4, 5). In Deutschland reagieren schätzungsweise 0,5 – 1,1 % der Kinder allergisch auf Erdnuss (6, 7), wobei sich die Krankheit normalerweise in der frühen Kindheit entwickelt und im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien meist lebenslang bestehen bleibt (8, 9).

Derzeit existiert keine zugelassene Therapie für die Behandlung der Ursache einer Erdnussallergie und erfolgreichen Vermeidung von allergischen Reaktionen (4, 5, 10). Daher beschränkt sich der aktuelle Versorgungsstandard von Patienten mit Erdnussallergie auf die aktive strikte Vermeidung von Erdnüssen und die Behandlung allergischer Symptome nach versehentlicher Exposition. Trotz Einhaltung einer strengen Diät ist der versehentliche Kontakt mit Erdnuss allerdings kaum vermeidbar, u.a. da Erdnuss als Zusatzstoff in den unterschiedlichsten Nahrungsmitteln verwendet wird und die Kennzeichnung möglicher Spuren von Erdnuss (z.B. durch Kreuzkontaminationen) nicht verpflichtend in Deutschland ist: In Deutschland kommt es trotz Vermeidung zu anaphylaktischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss (2, 3, 11). 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 (11-15).

Ätiologie & Pathomechanismus – *Bei einer Allergie kommt es zu einer Fehlfunktion des Toleranzmechanismus – es tritt eine Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems auf eine eigentlich harmlose Substanz auf.*

Das Immunsystem schützt einen gesunden Menschen, in dem es zwischen harmlosen und schädlichen Substanzen unterscheiden kann (16). Der Prozess, durch den das Immunsystem Substanzen als "harmlos" identifiziert, wird als "Toleranzentwicklung" bezeichnet. Toleranz ist ein immunologischer Zustand, in dem die Immunreaktion nach Exposition gegenüber der harmlosen Substanz unterdrückt wird (17-19). Diese Immuntoleranz wird insbesondere durch regulatorische T-Zellen („T_{reg}“) gesteuert. 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 (20, 21).

Bei einer Allergie kommt es zu einer Fehlfunktion dieses Toleranzmechanismus, was zu einer Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems auf eine eigentlich harmlose Substanz führt. Die genaue Ursache ist dabei noch nicht bekannt. Die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie wird grundsätzlich in zwei Phasen eingeteilt: Sensibilisierungs- und Effektorphase.

Sensibilisierungsphase: In der Sensibilisierungsphase wird das Immunsystem für das Allergen sensibilisiert, d.h. es entwickelt eine allergen-spezifische Abwehr. Bei diesem Erstkontakt mit dem Allergen treten noch keine Symptome auf.

Die genauen molekularbiologischen Grundlagen der Aufnahme und Prozessierung von Nahrungsmittelallergenen sind noch nicht vollständig verstanden. Es wird angenommen, dass Nahrungsmittelallergene, d.h. Proteine oder Proteinfofragmente, bei der Verdauung durch dendritische Zellen aufgenommen werden. Diese Zellen präsentieren daraufhin das Antigen (hier: Allergen oder Allergenfragment) auf deren Oberfläche durch Bindung an den Haupthistokompatibilitäts-Komplex. Bei Kontakt mit diesen präsentierten Antigenen und durch Stimulation mit Interleukin-4 (IL-4) differenzieren sich naive CD4⁺ T-Zellen zu allergenspezifischen T-Helfer Typ-2 (T_{H2})-Zellen und sekretieren nun verschiedene Zytokine (22). Diese führen u.a. zur Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen und zur Proliferation und Aktivierung von Mastzellen (23, 24). Plasmazellen sekretieren allergen-spezifische IgE-Antikörper, welche an die entsprechenden Antigene und die hochaffinen IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Effektorzellen, z.B. Mastzellen und basophilen Granulozyten, binden. Eine detailliertere Beschreibung der Ätiologie findet sich in Modul 2.

Diese z.B. Erdnussallergen-spezifischen IgE-Antikörper können im Blut der Betroffenen detektiert werden zum Nachweis einer Sensibilisierung herangezogen (4).

Grundsätzlich ist der Nachweis einer Sensibilisierung für die Diagnose einer Erdnussallergie allerdings nicht ausreichend. Dennoch gilt für einen Erdnussallergiker generell: je höher der Anteil an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern im Blut ist, desto ausgeprägter ist die Sensibilisierung und damit die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer klinisch manifesten Erdnussallergie (25-29). Bei Vorliegen einer Konzentration von IgE-Antikörpern gegen das Erdnussprotein Ara h 2 von > 14,4 kUA/L wird beispielsweise eine 90%ige Wahrscheinlichkeit für eine positive Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss vorhergesagt (25).

Darüber hinaus haben auch andere Antikörper einen Effekt auf die Ausprägung der Krankheit. IgG4-Antikörper wirken entgegengesetzt zu IgE und lösen eine eher entzündungshemmende Wirkung aus (30-34). Hier lässt sich also ein entgegengesetzter Zusammenhang der Antikörperkonzentration und der Ausprägung der Allergie erkennen. Grundsätzlich werden diese immunologischen Biomarker für Aussagen über das Vorliegen und die Schwere allergischer Reaktionen herangezogen und stellen daher einen relevanten Faktor für Erdnussallergiker dar.

Effektorphase: Um auf ein Allergen mit allergischen Symptomen zu reagieren, muss bereits eine Sensibilisierung gegen das Allergen erfolgt sein. Allergenspezifische IgE-Antikörper sind auf der Oberfläche von Mastzellen lokalisiert und zirkulieren zudem frei im Blut des sensibilisierten Patienten. Durch Kontakt mit dem entsprechenden Antigen kommt es zu einer Aktivierung der Mastzellen. Dies löst eine Signalkaskade aus, die zur Degranulation führt (35). Dabei werden Entzündungsmediatoren wie Histamine, der Plättchenaktivierende Faktor (*platelet activating factor*, PAF), Prostaglandine und Zytokine freigesetzt, welche für das Auftreten der allergischen Symptome verantwortlich sind (36, 37).

Histamin wird daher oft als Positivkontrolle für Haut-Pricktests verwendet. In diesen diagnostischen Tests führt eine kontrollierte, lokale Provokation mit Erdnussprotein auf bzw. in der Haut des Patienten innerhalb einer definierten Zeitspanne zu einer entzündungsbedingten Rötung und Quaddelbildung. Dabei ist eine Korrelation unstrittig: Je größer der Quaddeldurchmesser, desto wahrscheinlicher führt auch eine orale Aufnahme von Erdnuss (etwa durch eine klinische Provokation oder eine versehentlich Aufnahme im Alltag) zu allergischen Reaktionen (4, 27, 28, 38).

Krankheitsverlauf & Prognose – *Die Erdnussallergie liegt im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien meist lebenslang vor.*

Die Erdnussallergie ist eine der häufigsten Lebensmittelallergien bei Kindern (6). Sie manifestiert sich meist im Kindesalter (nach ~18 Monaten, (39)) und, anders als bei z.B. einer Milch- oder Hühnereiallergie, hält bei etwa 80 % der betroffenen Kinder lebenslang an (8, 9, 40, 41). Bei Betroffenen mit Ei- oder Milchallergie hingegen entwickeln bis zu 75 % der Patienten im Laufe der Kindheit eine spontane Toleranz (41, 42). Es wurden wenige Verdachtsfälle beschrieben, in denen Erdnussallergiker zunächst eine spontane Toleranz gegen Erdnuss entwickelten, es dann jedoch zu erneuten allergischen Reaktionen auf Erdnuss kam (40). In diesen Fällen der spontanen Toleranz steigt das Risiko eines Rückfalls, wenn Patienten weiterhin auf Erdnuss verzichten (43). Eine etwaige Progression der Erkrankung ist nicht bekannt und aufgrund des starken Einflusses von Kofaktoren grundsätzlich schwer nachzuweisen (siehe **Einflussfaktoren**). Es wird aber angenommen, dass allergische Krankheiten in der Familiengeschichte ein starker Risikofaktor für das grundsätzliche Auftreten einer Nahrungsmittelallergie sind (39).

Todesfälle aufgrund von Lebensmittelallergien sind eher selten, schwerere anaphylaktische Reaktionen treten allerdings am häufigsten bei der Erdnussallergie auf, im Vergleich zu anderen Allergien (1). In einer Beobachtungsstudie in den USA waren Erdnussallergien zu etwa 90 %

für die durch Lebensmittelallergie hervorgerufenen Todesfälle verantwortlich (44-49). In Deutschland treten Todesfälle aufgrund von Erdnussallergie eher selten auf, eine klare Assoziation zu schwereren anaphylaktischen Reaktionen ist dennoch grundsätzlich gegeben (2, 3). Die Erdnussallergie wird daher als lebenslange und besonders schwerwiegende Nahrungsmittelallergie angesehen.

Die verschiedenen Allergene der Erdnuss – *Bei der Behandlung von Erdnussallergie müssen alle Erdnussallergene berücksichtigt werden.*

Bei einer Allergie bilden sich Antikörper spezifisch gegen bestimmte Allergene. Bei der Erdnuss wurden 16 Allergene nachgewiesen: die Ara h Proteine (50). Die Nomenklatur dieser Allergene basiert auf der lateinischen Bezeichnung der Erdnuss, *Arachis hypogea*. Ara h Proteine lassen sich bestimmten Proteinfamilien (z.B. Speicherproteine, Oleosine) zuordnen sowie anhand ihrer Potenz in Haupt- und Nebenallergene klassifizieren (50, 51). Hauptallergene haben die höchste IgE-Bindungskapazität und lösen bei mehr als 50 % der Patienten mit Erdnussallergie eine allergische Reaktion aus (45). Zu den wichtigsten Hauptallergenen der Erdnuss gehören Ara h 1 und Ara h 3 (Cupin-Superfamilie) sowie Ara h 2 und Ara h 6 (Prolamin-Superfamilie) (50, 52, 53). Erdnuss-spezifische IgE-Antikörper gegen Ara h Proteine im Serum der Patienten werden zum Nachweis der Sensibilisierung herangezogen. Dabei kann das Muster der Sensibilisierung auf Erdnussallergene in verschiedenen geografischen Regionen leicht variieren (52). Trotz unterschiedlich ausgeprägter Sensibilisierungen gegen die verschiedenen Allergene der Erdnuss gibt es bei Erdnussallergikern keine Hinweise auf z.B. geografisch unterschiedliche Ausprägungen allergischer Symptome nach Kontakt mit Erdnuss (siehe **Symptome/klinische Manifestation**). Grundsätzlich gelten Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 als die klinisch wichtigsten oder potentesten (immunodominanten) Allergene (52, 54-57).

Die Immunogenität der Allergene kann durch verschiedene Modifikationen der Moleküle beeinflusst werden, welche die Struktur der Erdnussallergene verändern. Diese Modifikationen können sowohl enzymatischer (z.B. Glykosylierung, partielle Degradierung/Spaltung) als auch nicht-enzymatischer Natur sein (z.B. Denaturierung, Aggregation). Es wurde gezeigt, dass das Rösten das allergene Potenzial der Erdnuss durch die Bildung von Proteinaggregaten erhöht, wohingegen das Braten oder Kochen von Erdnüssen einen gegenteiligen Effekt hat (58-60). Darüber hinaus variiert die Konzentration der verschiedenen Allergene in unterschiedlichen Erdnuss-enthaltenden Produkten. In Erdnussbutter, Erdnusspulver und vor allem in Erdnussmehl schwankten die spezifischen Allergenkonzentrationen von Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 um fast das 20-fache (61). Aufgrund dieser Heterogenität sind industriell für den Verzehr gefertigte Erdnussprodukte in ihrer Zusammensetzung zu variabel, um zur Desensibilisierung eingesetzt zu werden: Die Verwendung nicht zugelassener Erdnussprodukte für eine Allergen-Immuntherapie birgt für Patienten mit Erdnussallergie ein hohes Sicherheitsrisiko.

ICD-10-Klassifikation – *Erdnussallergie wird durch keinen ICD-10-Code adäquat abgebildet.*

Die Verschlüsselung der Diagnosen erfolgt über "*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*", kurz ICD-10-Codes. Erdnussallergie ist eine Allergie auf die Allergene der Erdnuss und gehört zu den Nahrungsmittelallergien. Die Erdnussallergie wird durch keinen spezifischen ICD-10-Code abgebildet und lediglich mit

T78.4 *Allergie, nicht näher bezeichnet* und

T78.1 *Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert*

näher beschrieben. Da sich die Überempfindlichkeitsreaktionen bei Erdnussallergie in verschiedenen Organsystemen sehr heterogen manifestieren können, existieren mehrere verwandte Kennzeichnungen durch ICD-10-Codes:

K52.2 *Allergische und alimentäre Gastroenteritis und Kolitis -Gastroenteritis oder Kolitis durch Nahrungsmittelallergie*

L23.6 *Allergische Kontaktdermatitis durch Nahrungsmittel bei Hautkontakt*

L27.2 *Dermatitis durch aufgenommene Nahrungsmittel*

T78.0 *Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit*

Symptome / klinische Manifestationen – *Allergische Reaktionen auf Erdnuss können in allen Schweregraden lokal und systemisch auftreten, wobei die Erdnussallergie typischer Weise durch schwerere Symptome charakterisiert ist.*

Erdnussallergie ist eine Nahrungsmittelallergie und gehört zu den IgE-vermittelten Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen. Im Gegensatz zu einer Nahrungsmittelunverträglichkeit (z.B. Intoleranz), welche beispielsweise durch Malsorption oder einen Mangel an Verdauungsenzymen verursacht wird, kommt es bei einer Nahrungsmittelallergie zu einer Überreaktion des Immunsystems. Daher lassen sich auftretende Symptome bei einer Intoleranz durch eine Reduktion der verzehrten Menge des auslösenden Nahrungsmittels mildern, während eine allergische Reaktion größtenteils dosis-unabhängig auftritt und daher eine komplette Vermeidung des Nahrungsmittels notwendig macht.

Je nach Empfindlichkeit des individuellen Patienten gegenüber dem Allergen kann es nicht nur durch Verschlucken, sondern bereits durch Hautkontakt oder selbst durch das Einatmen von Erdnuss Spuren zu einer allergischen Reaktion kommen (62). Unabhängig von der Art der Exposition treten die Symptome bei einer IgE-vermittelten Typ I Allergie meist sofort und nahezu immer innerhalb von 2 Stunden nach Exposition mit Erdnussallergenen auf (5, 48). Diese Symptome können bei allen Betroffenen sowohl lokal auftreten als auch mehrere Organsysteme betreffen. Dazu gehören typischerweise die Haut, der Magen-Darm-Trakt, die Atemwege und das Herz-Kreislauf-System (s. Abbildung 3-1) (5). Die Symptome können dabei zudem in verschiedenen Schweregraden von mild bis potenziell lebensbedrohlich auftreten. Zu den möglichen schwereren Symptomen zählen u.a. gastrointestinale Symptome (Durchfall, Magenkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen) und Atembeschwerden (Kurzatmigkeit oder Atemnot). Insbesondere Symptome, die das Herz-Kreislauf-System betreffen, sind darüber hinaus die häufigsten Ursachen für eine tödliche Anaphylaxie (z.B. durch plötzlichen Blutdruckabfall,

Bewusstlosigkeit, Atem- oder Herzstillstand) (5, 63, 64). Im Vergleich zu anderen Lebensmittelallergien ist die Erdnussallergie durch schwerere Symptome charakterisiert (2, 65-67). In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern (2, 3).

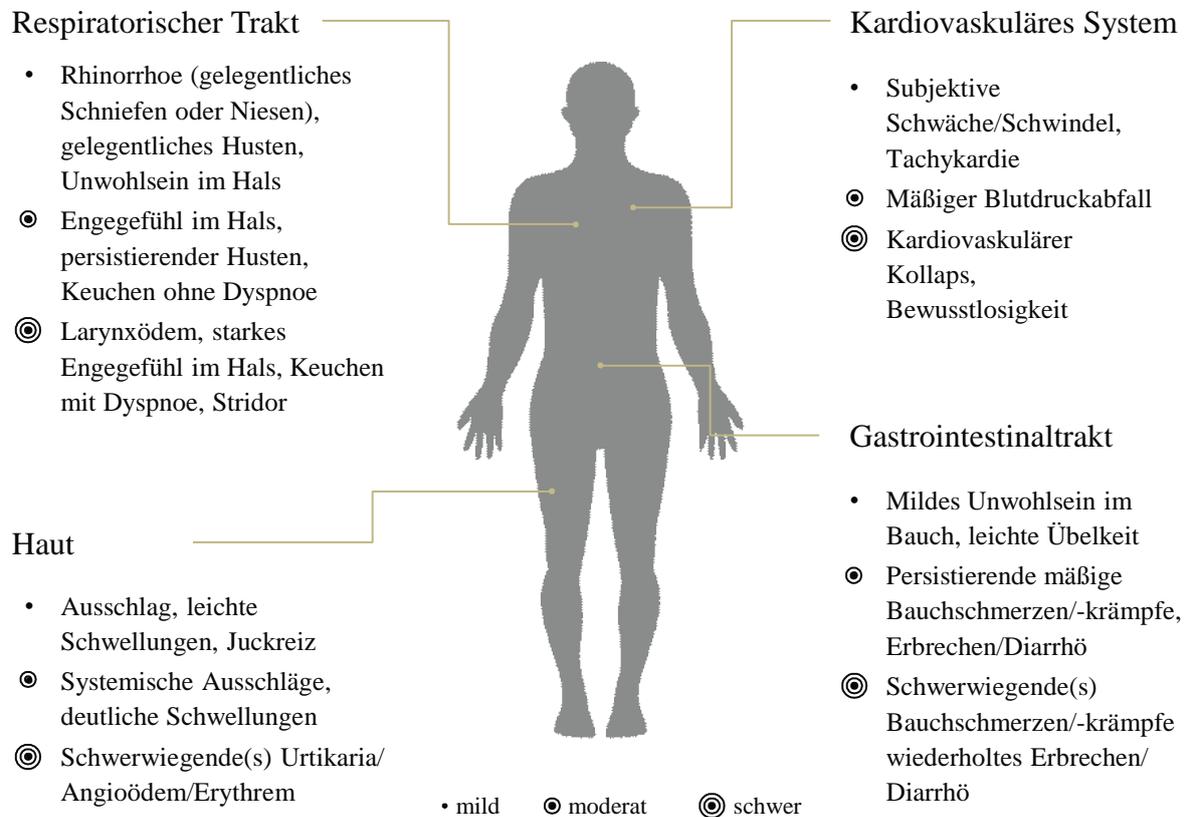


Abbildung 3-1: Typische Symptome einer allergischen Reaktion nach oraler Aufnahme von Nahrungsmittelallergenen, adaptiert von (68).

Klassifikation der Symptomschwere – *Es existieren diverse Definitionen und Klassifikationssysteme für allergische Reaktionen.*

Die Begriffe Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktion und systemische Allergiereaktion können in der Literatur und in der klinischen Praxis oft austauschbar verwendet werden (5, 69-72). Dennoch spiegeln diese Begriffe nur begrenzt den Schweregrad solcher allergischen Reaktionen wider, die von einem milden Pruritus bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen reichen können. Zusätzlich ist der Begriff „Anaphylaxie“ mit unterschiedlichen Definitionen behaftet, die von einer „schnell fortschreitenden Multisystem-Reaktion“ (4) über „eine akute systemische Reaktion mit Symptomen einer sofortigen Allergiereaktion, die den gesamten Organismus betreffen kann und potenziell lebensbedrohlich ist“ (5) bis hin zu einer „schwerwiegenden allergischen Reaktion, die schnell einsetzt und tödlich sein kann“ (48) reichen können.

Der Begriff „systemische allergische Reaktion“ wird für allergische Reaktionen verwendet, die unabhängig vom Schweregrad mehr als ein Körpersystem betreffen. Deshalb wurde in den klinischen Studien zu Palforzia® eine modifizierte Version der Sampson-Kriterien (48) zur Diagnose dieser Reaktionen verwendet, um eine genaue Charakterisierung des gesamten Spektrums systemischer allergischer Reaktionen zu ermöglichen und alle potenziellen Fälle von Multiorgan-Allergiereaktionen, unabhängig vom Schweregrad, in die Beurteilung einzuschließen. So konnten untersuchende Studienärzte alle Ereignisse systemischer allergischer Reaktionen als anaphylaktische Reaktionen/Anaphylaxie diagnostizieren, auch wenn die Ereignisse vielleicht nicht schwerwiegend oder lebensbedrohlich waren (48, 71). In den klinischen Studien von Palforzia® zeichneten die Untersucher alle systemischen allergischen Reaktionen (d. h. konsistent mit dem vom MedDRA bevorzugten Terminus „anaphylaktische Reaktion“) zunächst als Anaphylaxie, ungeachtet des Schweregrads oder Triggers, auf.

Der Begriff systemische allergische Reaktion (= anaphylaktische Reaktion) impliziert zwar eine schwerere Reaktion, sagt allerdings grundsätzlich nichts über die Symptomschwere aus. Daher wurde zusätzlich eine Klassifizierung anhand der Schweregradeinteilung systemischer allergischer Reaktionen nach (73) durchgeführt. Hier wurden Anaphylaxien als schwere systemische allergische Reaktionen des Stadiums 3 definiert (73). Dieser patienten-relevanten Darstellung der Klassifikation der Symptomschwere systemischer allergischer Reaktionen hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 zugestimmt (74).

Schweregrade der Erkrankung – *Es existiert keine Klassifikation der Erdnussallergie in verschiedene Schweregrade.*

Es existiert keine Einteilung der Erdnussallergie in verschiedene Schweregrade (10). Bei einer Erdnussallergie ist die Reaktionsschwelle, d.h. die Dosis Erdnussprotein, bei der ein Patient allergische Symptome zeigt, intraindividuell starken Schwankungen ausgesetzt (75, 76). Dies resultiert vor allem aus der Bandbreite an möglichen Kofaktoren und Komorbiditäten, die einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung der Symptome haben (siehe **Einflussfaktoren**) (10, 76, 77). Dies bedeutet darüber hinaus, dass nicht nur die Reaktionsschwelle, sondern auch die Schwere der auftretenden allergischen Symptome aufgrund von Exposition mit Erdnuss grundsätzlich nicht vorhersehbar ist. Dazu kommen weitere patientenindividuelle Unterschiede: Manche Erdnussallergiker erleiden bei Kontakt mit einer niedrigen Dosis Erdnussprotein lediglich milde, und erst bei einer höheren Dosis schwerere allergische Symptome. Andere wiederum können bereits bei Kontakt mit einer niedrigen Dosis Erdnussprotein schwerere Symptome erleiden, welche sich mit zunehmender Dosis allerdings nicht verschlimmern. Daher lässt sich keine offizielle Klassifikation der Erdnussallergie anhand von Reaktionsschwelle und/oder Symptomschwere vornehmen (4).

Reaktionsschwere & Einflussfaktoren – *Der Schweregrad allergischer Reaktionen auf Erdnuss ist grundsätzlich unvorhersehbar.*

Bei einer Erdnussallergie ist die Schwere der durch Erdnuss hervorgerufenen allergischen Symptome grundsätzlich nicht vorhersehbar. Die Besonderheit dabei liegt auf der individuell

und zeitlich stark schwankenden Reaktionsschwelle sowie Symptomschwere. Bei zwei oralen Provokationen mit Erdnuss zeigten dieselben Patienten eine Schwankung ihrer individuellen Reaktionsschwelle um bis zu Faktor 100 (75). Die Symptome können dabei bei allen Betroffenen sowohl lokal auftreten als auch verschiedene Organsysteme betreffen. Das bedeutet, dass weder die Schwere noch die lokale Manifestation der Symptome vorhersagbar ist. Es 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 (4, 10, 76). Das bedeutet, dass jeder Kontakt mit Erdnuss für einen Erdnussallergiker zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen kann, selbst wenn derjenige bisher lediglich milde Symptome bei Kontakt mit Erdnuss entwickelte.

Ein kritischer Faktor dieser Unvorhersehbarkeit ist das Vorliegen von Kofaktoren und Komorbiditäten. Diese Einflussfaktoren können a) den Schwellenwert der symptomauslösenden Dosis herabsetzen, b) die Schwere der Symptome bei gleichbleibender Dosis verschlimmern und/oder c) eine bereits erworbene Toleranz wieder abschwächen (s. Abbildung 3-2) (73, 76, 78).

Zu den typischen Komorbiditäten bei Erdnussallergie gehören Asthma, atopische Dermatitis und allergische Rhinitis (79-81). Das gleichzeitige Vorliegen von Asthma ist mit einem höheren Schweregrad von Erdnuss-allergischen Reaktionen assoziiert (82, 83). Obwohl von den häufigsten Nahrungsmittelallergien die Erdnuss-, Milch- und Ei-Allergie alle signifikant prädisponiert sind für die grundsätzliche Entwicklung von Asthma (84), konnte ein Zusammenhang zwischen der Asthma-Morbidität und einer Allergie nur bei der Erdnussallergie nachgewiesen werden (83). Andere Faktoren, die die Schwere einer allergischen Reaktion beeinflussen und möglicherweise zu einer schwerwiegenderen Reaktion führen können, sind: Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. nichtselektive Betablocker und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)), körperliche Anstrengung, heißes Duschen, Müdigkeit, Stress, Alkoholkonsum, Menstruation und Viruserkrankungen (s. Abbildung 3-2) (75, 77, 85-88). Eine derartig vielseitige Bandbreite an Faktoren, die im Alltag u.a. zu einer schwereren anaphylaktischen Reaktion bei Kontakt mit Erdnuss führen können, führt bei Betroffenen zu einer hohen Unsicherheit aufgrund des realen und auch empfundenen Risikos einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion (89).

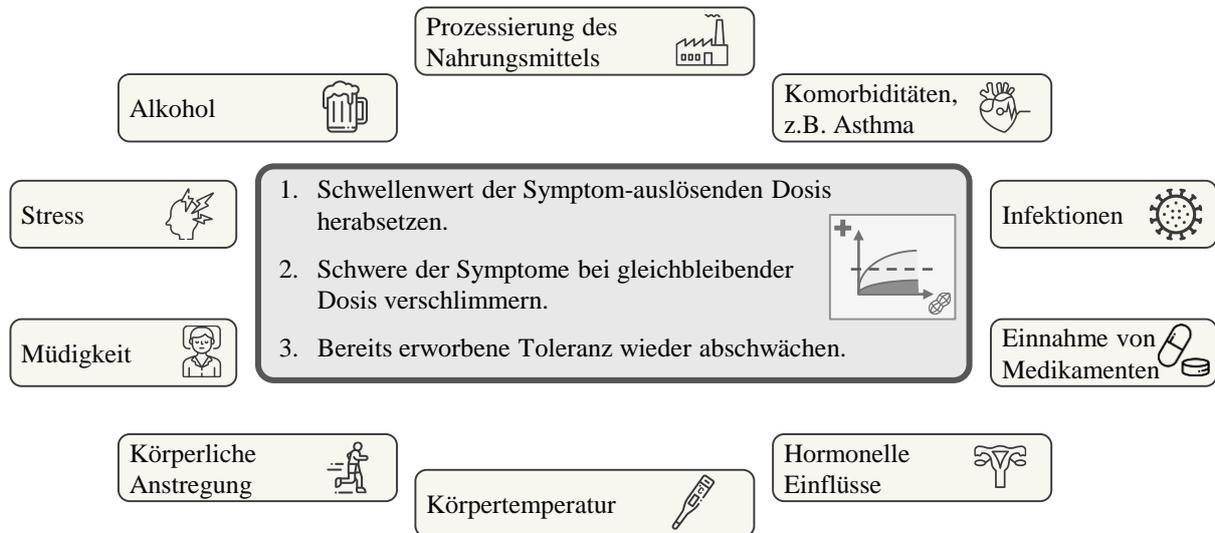


Abbildung 3-2: Potenzielle Einflussfaktoren bei einer allergischen Reaktion auf Erdnuss (76, 77, 88).

Es konnte bisher kein geschlechtsspezifischer Einfluss auf die Ausprägung der Erdnussallergie festgestellt werden (3, 90). Allerdings liegen regional unterschiedliche Sensibilisierungsmuster für verschiedene Allergene der Erdnuss vor (siehe **Allergene der Erdnuss**), wodurch ein potenziell regionalspezifischer Effekt nicht ausgeschlossen werden kann. Allerdings ist kein expliziter prädiktiver Faktor für einen kausalen Zusammenhang des Sensibilisierungsmusters mit der Ausprägung der Erdnussallergie bekannt. Darüber hinaus könnte ein altersspezifischer Einfluss vorliegen, da etwa 20 % der Patienten ihre Erdnussallergie im Laufe ihres Lebens verlieren (8, 41). Bei anderen Nahrungsmittelallergien verlieren allerdings deutlich mehr Patienten ihre Allergie im natürlichen Verlauf der Krankheit (41). Die molekularbiologischen Hintergründe sowie der Grund für die besondere Stellung der Erdnussallergie sind derzeit nicht bekannt.

Die symptomauslösende Dosis – *Eine allergische Reaktion auf Erdnuss kann bereits durch Spuren von Erdnuss ausgelöst werden.*

Erdnussallergiker leiden unter einer hohen Krankheitslast durch potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen, die bei Einnahme von lediglich marginalen Mengen Erdnussprotein (< 5 mg) ausgelöst werden können (81, 91, 92). Das entspricht weit weniger als einer einzelnen Erdnuss, welche etwa 250 - 300 mg Erdnussprotein enthält. Aufgrund des Erdnussgehalts einer typischerweise konsumierten Portion von Lebensmitteln wurde berechnet, dass mit Erdnuss kontaminierte oder falsch bzw. unbeschriftete Lebensmittel in der Theorie zu über 97,5 % weniger als 15 mg Erdnussprotein enthalten (93). Diese Expositionen mit Erdnuss treten in Deutschland trotz strikter Erdnusskarenz auf und führen u.a. zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (2, 94). In einer praxisbezogenen Beobachtungsstudie mit Erdnussallergie (MIRABEL) betrug die mediane symptomauslösende Dosis (= Median ED₅₀) für allergische Reaktionen nach Erdnussexposition allerdings etwa 125 mg Erdnussprotein (25 - 75 % Quantile: 34 - 177 mg) bei 238 Patienten (81). Zu einer vergleichbaren Verteilung kommt die

Studiengruppe „Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL) 2.0“ in einer studienübergreifenden retrospektiven Analyse von über 55 Studien mit Nahrungsmittelprovokationen: Die empfindlichsten 1 % der Bevölkerung reagieren voraussichtlich auf 0,2 mg Erdnussprotein, 5 % reagieren auf 0,5 - 1,5 mg, und 50 % auf weniger als 100 mg (85). Diese 50 % leben mit dem größten Risiko, im alltäglichen Leben nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss allergische Reaktionen zu erleiden. Diese beobachteten oder geschätzten Schwellenwerte, ab denen allergische Reaktionen ausgelöst werden, variieren allerdings bei Erdnussallergikern insbesondere durch den Einfluss vielfältiger Kofaktoren und Komorbiditäten auch patientenindividuell stark (3, 10, 66, 75-77, 90).

Diagnose – *Die Diagnose einer Erdnussallergie erfordert eine klinische Anamnese und den Nachweis einer Sensibilisierung.*

Unabhängig von der nicht möglichen Klassifikation der Erdnussallergie in unterschiedliche Schweregrade lässt sich bei der Erdnussallergie der Grad der Sensibilisierung bestimmen. Erdnussallergie ist eine IgE-vermittelte Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems auf Erdnussallergene. Der Nachweis einer Sensibilisierung kann gemäß AWMF-Leitlinie daher mittels der Plasmakonzentration von Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern oder einem Hautpricktest mit Erdnuss erfolgen (4). Der Grad der Sensibilisierung korreliert mit der Wahrscheinlichkeit für eine positive Reaktion auf eine orale Provokation mit Erdnuss sowie dem Schweregrad der Symptome und gibt damit ebenfalls Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Erdnussallergie (25-29, 34, 95, 96). Bei Vorliegen einer Erdnuss-spezifischen Ara h 2 IgE-Konzentration von > 14,4 kUA/L wird beispielsweise eine 90%-ige Wahrscheinlichkeit für eine positive Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss vorhergesagt (25). Analog dazu weist eine systematische Literaturrecherche einem Quaddeldurchmesser von 8 mm beim Pricktest mit Erdnuss eine 95%-ige Genauigkeit zur Vorhersage einer positiven Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss zu (38). Daher demonstriert eine Abnahme der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern sowie des Quaddeldurchmessers beim Pricktest, z.B. im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie, eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine allergische Reaktion bei Kontakt mit Erdnuss (95).

Grundsätzlich ist der Nachweis einer Sensibilisierung für die Diagnose einer Erdnussallergie allerdings nicht ausreichend. Laut AWMF Leitlinie sind die qualitativen Aussagen von IgE-Tests und Pricktests gleichwertig: Ein negatives Ergebnis dient dem Ausschluss einer Sensibilisierung. Ein positives Ergebnis entspricht einer Sensibilisierung, die allerdings nur bei korrespondierenden Symptomen klinisch relevant und damit ausreichend für eine Diagnose ist (4). Diese klinische Relevanz, d.h. eine Korrelation von Sensibilisierung und Symptomen, wird durch eine Anamnese ermittelt und bestätigt.

Bei Unklarheiten oder Unstimmigkeiten kann eine Nahrungsmittelprovokation durchgeführt werden. Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (*double-blind placebo-controlled food challenge, DBPCFC*) ist ein wichtiges differentialdiagnostisches Mittel und wird als Goldstandard unter den Nahrungsmittelprovokationen angesehen. In verblindeter Form werden das Allergen und ein Placebo in jeweils einer separaten *DBPCFC* in aufsteigenden Dosierungen verabreicht, bis der Patient objektive allergische Symptome zeigt

oder die maximale Dosis ohne Auftreten von Symptomen erreicht hat. Bei der Durchführung dieser *DBPCFC* verweist die AWMF Leitlinie dabei auf nationale (GPA-Manual: (97)) und internationale Leitlinien (PRACTALL: (68)). Eine derartige Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss zur Diagnose einer Erdnussallergie wird allerdings nur bei unklaren Fällen empfohlen und in der klinischen Realität in der Praxis auch in Deutschland selten durchgeführt (98). Dies begründet sich insbesondere auf Sicherheitsbedenken und auf einem Mangel an spezifisch geschulten und ausgestatteten Kapazitäten und damit dem Zugang zu notfallmedizinischen Maßnahmen, welche aufgrund provozierter anaphylaktischer Reaktionen zwingend verfügbar sein müssen (99). Daher gründet sich in der deutschen klinischen Praxis die Diagnose einer Erdnussallergie auf einer eindeutigen klinischen Anamnese in Kombination mit einem positiven Pricktest oder dem Nachweis spezifischer IgE-Antikörper.

Therapie – *Patienten mit Erdnussallergie müssen Erdnuss kontinuierlich strikt im Alltag vermeiden.*

Derzeit existiert keine zugelassene Therapie für die Behandlung der Ursache einer Erdnussallergie – allergische Reaktionen auf Erdnuss werden lediglich symptomatisch behandelt (4, 5, 10).

Nach der Diagnose einer Erdnussallergie werden Patienten bezüglich der fortan notwendigen Umstellung ihres Alltags geschult. Erdnussallergiker müssen eine aktive und strikte Erdnussvermeidung einhalten, um jeglichen Kontakt mit Erdnuss Spuren zu verhindern. Das erfordert die permanente Wachsamkeit des Patienten und ggf. dessen Eltern / sozialen Umfelds. Eine strikte Erdnussvermeidung ist ein aktiver Prozess und mit einem hohen Aufwand verbunden. Diese Umstellung des alltäglichen Lebens ist für die meisten Patienten lebenslang notwendig.

Trotz aktiver Vermeidung von Erdnuss treten in Deutschland allergische Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss auf. Zur Akuttherapie werden zur symptomatischen Behandlung weitestgehend Adrenalin, Antihistaminika und Steroide eingesetzt. Dabei wird laut AWMF-Leitlinie die Behandlung aller Symptome mit Adrenalin empfohlen, da sich auch milde Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss zu potenziell lebensbedrohlichen Anaphylaxien entwickeln können (5). Ein wichtiger Bestandteil des aktuellen Therapiestandards der Erdnussallergie ist daher auch die Aufklärung des Patienten und der Angehörigen über die Erkennung und Behandlung dieser allergischen Symptome und den angemessenen Einsatz von Notfallmedikamenten, wie z.B. Adrenalin-Autoinjektoren (5). Diese symptomatische Behandlung einer Erdnussallergie hat keine protektive Wirkung auf zukünftige Reaktionen – die zugrunde liegende Erkrankung wird nicht behandelt.

Als Therapieoption für Nahrungsmittelallergien befindet sich derzeit Omalizumab als monoklonaler anti-IgE Antikörper in der Entwicklung. Omalizumab wird bereits angewendet für die Behandlung von allergischem Asthma und chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) und 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 (100). Omalizumab agiert demnach als potenzielle

Therapie für Erdnussallergiker nicht Erdnuss-IgE spezifisch, sondern zielt auf die IgE-Gesamtkonzentration ab. Die Bedeutung von IgE Antikörpern ist allerdings vielseitig, sie sind etwa auch bei Abwehr von Parasiten von Bedeutung – die Anwendung von Omalizumab birgt hier zusätzliche Sicherheitsbedenken (101, 102). Antikörper weisen zudem grundsätzlich eine lange Halbwertszeit auf, die ein schnelles Ausspülen aus dem System bei notwendigem Therapieabbruch nicht möglich machen. Darüber hinaus warnt die FDA davor, dass die langfristige Anwendung von Omalizumab das Risiko einer arteriellen Thrombose leicht erhöht und negative Auswirkungen auf die Herz- und Gehirndurchblutung haben kann (103). In ersten Studien an Patienten mit Erdnussallergie konnten dennoch bereits erste Erfolge erzielt, sowie insbesondere als Add-on ein positiver Einfluss auf die Desensibilisierung im Rahmen einer Immuntherapie demonstriert werden (104-109). 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 und Deutschland eingesetzt ((110), persönliche Kommunikation). Grundsätzlich existiert dennoch keine Zulassung bei Erdnuss- oder einer sonstigen Nahrungsmittelallergie in Europa oder den USA.

In Deutschland praktizieren einige wenige Ärzte eine orale Immuntherapie mit Erdnussextrakt zur Behandlung der eigentlichen Ursache der Erdnussallergie, obwohl keine Zulassung besteht, die verwendeten Extrakte nicht standardisiert und nicht in kontrollierten Studien getestet sind. Insbesondere bei Erdnüssen ist die Verabreichung genau definierter 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. Obwohl in den letzten Jahren mehrere klinische Studien zur oralen Erdnuss-Immuntherapie durchgeführt wurden, die auf eine klinisch bedeutende desensibilisierende Wirkung schließen lassen, ist für ein hochpotentes Allergen wie Erdnussprotein eine exakte Charakterisierung und Kontrolle wichtig für den Erfolg eines bestimmten Behandlungsplans. Vereinzelt durchgeführte Therapien mit eigens hergestellten Erdnussextrakten weisen daher ein hohes Sicherheitsrisiko auf (111, 112). Es ist derzeit keine orale Erdnuss-Immuntherapie zur Behandlung von Erdnussallergikern zugelassen.

Zielpopulation

Mit dem Markteintritt von Palforza[®] 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 (113). Die Größe der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Es existiert keine zugelassene kausale Therapie für Erdnussallergie – *Das derzeitige Management der Erdnussallergie basiert auf aktiver strikter Vermeidung von Erdnuss und lediglich symptomatischer Behandlung der trotzdem auftretenden allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt.*

Der aktuelle Versorgungsstandard für Patienten mit Erdnussallergie beschränkt sich auf eine aktiv gelebte strikte Vermeidung von Erdnüssen und die symptomatische Behandlung von akuten allergischen Symptomen, die nach versehentlicher Exposition trotz dieser praktizierten Vermeidung auftreten. Dieses derzeit praktizierte Management der Erkrankung ist allerdings grundsätzlich nicht ausreichend: Es beeinflusst weder die Ausprägung zukünftiger Reaktionen, noch schützt es zufriedenstellend vor allergischen Reaktionen im Alltag (1-4, 10, 11, 92, 114).

Dennoch existiert bis heute keine zugelassene kausale Behandlung. Es besteht ein hoher Bedarf für eine Therapie, die über die Kontrolle allergischer Symptome hinausgeht und die Erdnussallergie per se behandelt. Ein wesentliches und derzeit nicht ausreichend adressiertes Ziel ist das Erreichen eines klinisch relevanten Zustands der Desensibilisierung, in dem der Patient vor potenziell lebensbedrohlichen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss im Alltag geschützt und von der permanenten Angst vor diesen Reaktionen befreit ist.

Vereinzelt durchgeführte Allergen-Immuntherapien mit nicht zugelassenen Erdnussprodukten bergen ein Sicherheitsrisiko – *Aufgrund des gezeigten hohen Potenzials von Allergen-Immuntherapien mit Erdnuss besteht ein hoher Bedarf nach einem klinisch kontrollierten Produkt, das zur Behandlung von Erdnussallergie zugelassen ist.*

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist eine vielversprechende Therapieoption, die Patienten „desensibilisiert“ und ihnen dadurch ermöglicht, weniger stark auf ein Nahrungsmittelallergen zu reagieren. Desensibilisierung bedeutet, dass durch wiederholte Verabreichung steigender Dosen spezifischer Allergene bis zu einer Erhaltungsdosis in der Immuntherapie eine Modulation des Immunsystems erreicht wird, um einen Zustand der Toleranz wiederherzustellen. Es existieren subkutane (SCIT), sublinguale (SLIT), epikutane (EPIT) und orale Immuntherapien (OIT). Bei einer Nahrungsmittelallergie entspricht die OIT dem natürlichsten Weg der Allergenaufnahme und führt im Vergleich zu anderen Therapien zu einer besseren Desensibilisierung (115).

Der OIT für Erdnussallergie wurde in den letzten Jahren ein hohes Potenzial im Sinne einer klinisch bedeutsamen desensibilisierenden Wirkung nachgewiesen. Dabei handelte es sich um kleine Studien mit variierenden Studiendesigns: Sie umfassten randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte (116); randomisierte, kontrollierte (117); und Open-Label-Studien (118-121). Nach einer Aufdosierungsphase lag die tägliche Erhaltungsdosis je nach Studie zwischen 300 und 4000 mg Erdnuss pro Tag (etwa Erdnussmehl, Erdnussprotein oder ganze geröstete Erdnüsse), was etwa einer Menge von 1 bis 13 Erdnüssen entspricht. Dabei ist bei einer

hochdosierten OIT die Compliance oft stärker beeinträchtigt, da sich Erdnuss-Allergiker schwer tun, langfristig große Mengen Erdnüsse als Erhaltungsdosis zu konsumieren: Sie haben häufig eine Abneigung gegen Erdnuss und wollen die Erdnussprodukte nicht in ihre Ernährung aufnehmen (122-124).

In den meisten Studien wurde die erfolgreiche Desensibilisierung mittels einer oralen Provokation zum Studienende nachgewiesen. Patienten tolerierten nach der Erdnuss-OIT deutlich höhere Dosen des Allergens als zu Beginn der Studie. Diese Ergebnisse wurden u.a. durch eine Abnahme der IgE-Konzentration sowie durch verminderte Reaktionen im Haut-Pricktest während der Behandlung bestätigt. Es handelte sich lediglich um kleine Erdnuss-OIT Studien mit unterschiedlichen Erdnussallergenprofilen, die für eine Zulassung nicht ausreichten, aber die grundsätzliche Möglichkeit der erfolgreichen Desensibilisierung von Erdnussallergikern demonstrierten. Trotz der Variabilität im Studiendesign und des Fehlens einer Zulassung empfiehlt die EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) die OIT als Therapieoption für Kinder ab dem Alter von 4 - 5 Jahren (32, 125).

Dabei wird auf das Risiko des Auftretens von allergischen Reaktionen während der Erdnuss-OIT hingewiesen. Dem Patienten wird das Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Dieses standardmäßige und 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 in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Diese Ereignisse sind Manifestationen der Grunderkrankung. Der Gewinn an Kontrolle und Schutz durch die Behandlung mit einer Erdnuss-OIT überwiegt allerdings oft das erhöhte Risiko behandlungsbedingter allergischer Reaktionen (122). Infolgedessen fühlten sich Patienten und ihre Familien sicherer im Hinblick auf potenzielle Kontakte mit Erdnuss Spuren in ihrem Umfeld (33, 116, 118, 119, 126). Zudem konnten mehrere Studien bereits zeigen, dass mit einer Erdnuss-OIT ein hohes Maß an Sicherheit erreicht werden kann (127, 128).

Um diese Sicherheitsbedenken adäquat zu adressieren, ist die Verwendung eines charakterisierten, standardisierten und kontrollierten Produkts zwingend notwendig. In Deutschland praktizieren einige wenige Ärzte eine OIT mit Erdnuss-extrakt zur Behandlung von Erdnussallergie, obwohl keine Zulassung besteht, die verwendeten Extrakte nicht standardisiert und nicht in kontrollierten Studien getestet sind. Insbesondere bei Erdnüssen ist die Verabreichung genau 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. Diese vereinzelt durchgeführten Therapien wiesen daher ein hohes Sicherheitsrisiko auf. Es besteht ein hoher Bedarf nach einem klinisch kontrollierten Produkt, das mit einem standardisierten Protokoll zur Behandlung von Erdnussallergie zugelassen ist.

Ein weiterer Ansatz zum Management von Erdnussallergie bezieht sich auf die Prävention des Auftretens der Allergie durch frühen Kontakt mit Erdnussallergenen im Babyalter. Eine kanadische Studie untersuchte diesbezüglich 530 Säuglinge mit einem negativen Pricktest auf Erdnuss über einen Zeitraum von zunächst 60 Monaten (LEAP-Studie) (129). Nach dieser Zeit

betrug die Prävalenz von Erdnussallergie 13,7 % in der Gruppe, die eine strenge Erdnussvermeidung einhielt, und lediglich 1,9 % in der Gruppe, die 6 g Erdnussprotein pro Woche (verteilt auf drei oder mehr Mahlzeiten) konsumierte. Dieser Einfluss konnte auch immunologisch durch eine Erhöhung der Konzentration Erdnuss-spezifischer IgG4-Antikörper (immunsuppressiv wirkend) in der Konsumgruppe und eine Erhöhung der Konzentration Erdnuss-spezifischer IgE-Antikörper und einen größeren Quaddeldurchmesser im Pricktest auf Erdnuss in der Vermeidungsgruppe gezeigt werden (129). In dieser Studie wurde allerdings der Konsum von Erdnüssen der stillenden Mütter außer Acht gelassen. Eine sekundäre Analyse der Studiendaten ergab, dass der Konsum von Erdnüssen im Babyalter nur dann zu einer Reduktion der Prävalenz von Erdnussallergie führte, wenn Erdnuss im gesamten Zeitraum auch ein fester Bestandteil der Ernährung der stillenden Mutter war (Prävalenz: 1,7 % nach 7 Jahren) (130). Wenn Erdnuss entweder nur Teil der Nahrung der stillenden Mutter war oder nur vom Baby konsumiert wurde, war die Prävalenz deutlich erhöht (15,1 % bzw. 17,6 % nach 7 Jahren). Dem gegenüber steht lediglich eine Prävalenz von 5,6 % bei kompletter Vermeidung von Erdnüssen für die Mutter und das Baby (130). Für einen positiven Präventionseffekt müsste Erdnuss auf Basis der Studienergebnisse also komplett im Alltag der gesamten Familie verankert werden. Da anaphylaktische Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss in Deutschland zwar trotz Vermeidung auftreten, die Erdnuss und darauf basierende Produkte aber einen niedrigeren Stellenwert in der deutschen Ernährung haben, sind die Studiendaten der LEAP-Studie von geringerer Bedeutung für Patienten mit Erdnussallergie und deren Familien in Deutschland.

Schwere allergische Symptome – *Innerhalb der Nahrungsmittelallergien ist Erdnuss der häufigste Auslöser von schweren anaphylaktischen Reaktionen.*

Bei einer IgE-vermittelten Typ I Nahrungsmittelallergie treten Symptome innerhalb von 2 h, meist aber sofort nach Exposition mit dem Allergen auf. Dabei können sich harmlos erscheinende, milde Symptome schnell zu lebensbedrohlichen Anaphylaxien entwickeln (5, 71). Ein wichtiger Bestandteil des aktuellen Therapiestandards der Erdnussallergie ist daher auch die Aufklärung des Patienten und der Angehörigen über die Erkennung und Behandlung dieser allergischen Symptome und den angemessenen Einsatz von Notfallmedikamenten (5). Innerhalb der Nahrungsmittelallergien ist insbesondere die Erdnuss als Allergen häufig mit schwereren anaphylaktischen Reaktionen assoziiert (1-3): In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern. Diese schweren Reaktionen treten trotz strikter Vermeidung von Erdnüssen auf.

Darüber hinaus ist die symptomauslösende Dosis in Bezug auf die individuelle Reaktionsschwelle und den Schweregrad der Reaktion bei Erdnussallergikern unvorhersagbar (75). Diverse im Alltag relevante Kofaktoren (z.B. körperliche Anstrengung, heißes Duschen, Stress, Schlafentzug) und Komorbiditäten (z.B. Asthma, Viruserkrankungen) erhöhen das Risiko, bereits auf minimale Dosen an Erdnussprotein mit schweren allergischen Symptomen zu reagieren. Adrenalin kann diese Symptome zwar erfolgreich behandeln, die lediglich symptomatische Behandlung therapiert allerdings nicht die zugrunde liegende Krankheit und beeinflusst daher nicht die Symptomschwere der nächsten allergischen Reaktion. Daher besteht

ein hoher Bedarf für eine Therapie, die über die Kontrolle allergischer Symptome hinausgeht und die Erdnussallergie per se behandelt. Betroffene müssen im Alltag vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss geschützt werden, da diese trotz strikter Vermeidung von Erdnüssen auftreten, sich in potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen entwickeln und durch die derzeit lediglich symptomatische Behandlung jederzeit wieder auftreten können.

Aktive strikte Erdnussvermeidung bietet keinen ausreichenden Schutz – *Allergische Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss treten auch in Deutschland trotz strikter Erdnuss-Vermeidung auf – die Exposition ist unvermeidbar.*

Der aktuelle Versorgungsstandard für Patienten mit Erdnussallergie beschränkt sich auf eine aktiv gelebte strikte Vermeidung von Erdnuss und die Behandlung von allergischen Symptomen, die nach versehentlicher Exposition trotz dieser praktizierten Vermeidung auftreten. Diese strikte Vermeidung von Erdnuss erfordert insbesondere bei Kindern und Jugendlichen eine aktive Einbeziehung des gesamten sozialen Umfelds, da jegliche Unachtsamkeiten bzw. Unwissenheit bezüglich der Inhaltsstoffe von Nahrungsmitteln (z.B. im Kindergarten/in der Schule, im öffentlichen Verkehr oder auf Veranstaltungen) zu potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen führen können. Diese notwendigen Restriktionen im alltäglichen Leben beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten stark (siehe **Einschränkungen der Lebensqualität**).

Der aktuelle Versorgungsstandard der Vermeidung ist allerdings nicht ausreichend: Trotz strikter Vermeidung von Erdnuss Spuren und permanenter Wachsamkeit kommt es zu versehentlichem Kontakt mit Erdnuss im Alltag und dadurch zu potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen. Verschiedene internationale Studien untersuchten die Rate der zufälligen Exposition gegenüber Erdnüssen, die trotz strikter Karenz zu allergischen Reaktionen führt. In den USA wurde beobachtet, dass 55 % der Erdnuss-allergischen Kinder innerhalb von 5,5 Jahren mindestens eine allergische Reaktion nach einer zufälligen Exposition gegenüber Erdnuss hatten (9, 131). In Kanada wurde die jährliche Inzidenz der versehentlichen Expositionen gegenüber Erdnüssen für Kinder mit Erdnussallergie mit 12,4 % bestimmt (132). In den Niederlanden war die Erdnussallergie trotz Beratung, Aufklärung und langjähriger Erfahrung mit der Krankheit bis ins Erwachsenenalter die häufigste Ursache für schwere anaphylaktische Reaktionen durch Lebensmittelallergene (133).

Dies spiegelt sich in den auf Deutschland basierenden Daten aus dem deutschen Anaphylaxie-Register wider (1-3, 92). Das Anaphylaxie-Register (www.anaphylaxie.net) ist eine gemeinsame Datenbank, die ursprünglich für Deutschland, Österreich und die Schweiz, und nun weltweit zur Erhebung aufgetretener anaphylaktischer Reaktionen. Zugang zur Datenbank haben lediglich angeschlossene Kliniken & Schwerpunktpraxen. Als Limitation des Anaphylaxie-Registers ist zu erwähnen, dass insbesondere milde Reaktionen vermutlich weniger gemeldet werden und daher als unterrepräsentiertes Ereignis womöglich zu einer verzerrten Darstellung der Ergebnisse führen. Gleichzeitig ist zu erwarten, dass Erwachsene die Notaufnahme und Krankenhausaufenthalt, insbesondere bei schweren allergischen Reaktionen,

trotz Empfehlung der Leitlinie weniger häufig in Anspruch nehmen als Kinder und daher ebenfalls unterrepräsentiert sein könnten (5).

Trotz strikter Karenz von Erdnuss Spuren, ggf. erfolgter Schulung und permanenter Wachsamkeit treten schwere und mitunter lebensbedrohliche allergische Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss im Alltag auf. Der derzeitige Behandlungsstandard ist nicht ausreichend. Da die symptomatische Behandlung zudem keinen Einfluss auf zukünftige Reaktionen hat ergibt sich ein hoher medizinischer Bedarf nach einer Therapie, die Erdnuss-Allergiker effektiv vor allergischen Reaktionen nach diesen unvermeidbaren versehentlichen Expositionen mit Erdnuss schützt.

Eine relevante Desensibilisierung böte hinreichenden Schutz vor allergischen Reaktionen im Alltag – *Nur die kausale Behandlung der Allergie kann Patienten erfolgreich desensibilisieren und so vor allergischen Reaktionen nach unvermeidbarem versehentlichem Kontakt mit Erdnuss im Alltag schützen.*

Eine für Erdnussallergiker klinisch relevante Toleranzschwelle an Erdnussprotein muss sowohl a) die im Alltag (trotz Vermeidung) typischerweise aufgenommene Menge an Erdnuss bei versehentlicher Exposition, als auch b) eine ausreichende Sicherheitsmarge miteinbeziehen, um vollständigen Schutz unter Berücksichtigung von intraindividuelle Variabilität und Einfluss von Kofaktoren zu gewährleisten (134-136).

Zur Bestimmung eines derartigen, im Alltag relevanten Schwellwertes wurde in der Fachliteratur eine umfassende Analyse auf Basis der klinischen Reaktionsschwelle für Erdnussallergiker, der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und der Konzentration des Erdnussproteins im konsumierten Produkt durchgeführt (93, 136-138). Diese Analyse verwendete eine Nomenklatur zur Bewertung des besagten Schwellenwertes, die sich auf die Reaktionsschwelle bezieht. Die Reaktionsschwelle bezeichnet die Dosis Erdnussprotein, bei der allergische Reaktionen ausgelöst werden. Dies ist zu unterscheiden von der Toleranzschwelle, welche die Dosis Erdnussprotein bezeichnet, bei der noch keine allergische Reaktion ausgelöst wird. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokation (*double-blind placebo-controlled food challenge, DBPCFC*), dem Goldstandard der Nahrungsmittelprovokation, werden beide genannten Schwellenwerte bestimmt. Nach PRACTALL Leitlinien werden dabei folgenden Dosierungen Erdnussprotein auf Auslösen allergischer Reaktionen beim Patienten getestet: 1 mg, 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg und 1000 mg. Eine ermittelte Reaktionsschwelle von 300 mg bedeutet daher, dass die Toleranzschwelle mit 100 mg bestimmt wurde.

Die genannten Dosierungen wurden ebenfalls in der beschriebenen Analyse zur Herleitung einer klinisch relevanten Reaktionsschwelle für Erdnussallergiker in Europa verwendet (93, 136-138). Auf Basis einer Modellierung unter Einbezug a) der klinischen Reaktionsschwelle für Erdnussallergiker, b) der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und c) der Konzentration des Erdnussproteins im konsumierten Produkt wurde ermittelt, dass das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein (bzw. Reaktionsschwelle von 300 mg) das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für Erdnussallergiker, auf klinisch

sinnvolle Weise statistisch nahezu komplett reduziert. Versehentliche Expositionen durch mit Erdnuss kontaminierte oder falsch bzw. unbeschriftete Lebensmittel treten in der Theorie zu über 97,5 % mit weniger als 15 mg Erdnussprotein auf. Dabei entspricht jegliche etwa durch Erdnuss-Immuntherapie erreichte Erhöhung der individuellen Toleranzschwelle einer grundsätzlichen Reduktion des Risikos, bei Kontakt mit Erdnuss allergisch zu reagieren. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Erhöhung des Schwellenwertes für das Auslösen einer allergischen Reaktion von 100 mg oder weniger auf eine Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein ein klinisch relevantes Ziel für die Erdnussimmuntherapie ist. Das Risiko, eine allergische Reaktion auf Erdnuss zu erleiden, wird für Erdnuss-Allergiker, die ihre Toleranzschwelle durch die Immuntherapie auf 100 mg Erdnussprotein erfolgreich erhöht haben, auf klinisch sinnvolle Weise drastisch reduziert.

Darüber hinaus wurde eine für Patienten klinisch relevante Toleranzschwelle vom PEI und vom CHMP in wissenschaftlichen Gutachten mit 1000 mg Erdnussprotein als angemessen angegeben (eingeholt vor Beginn der Studie ARC003) (134, 135). Deren Argumentation basierte auf veröffentlichter Literatur, welche auf einen Bereich des LOAEL (*lowest observed adverse event level*) für Erdnüsse von 0,25 bis 10 mg Erdnussprotein verwies (139) Unter der Annahme eines Worst-Case Szenarios dieser Spannweite von 10 mg, multipliziert mit einem Unsicherheitsfaktor von 10 für die Variabilität zwischen und innerhalb der Versuchspersonen und einem zweiten 10-fachen Multiplikationsfaktor aufgrund des potenziellen Schweregrades der allergischen Reaktion, ergibt sich der Wert von 1000 mg Erdnussprotein (10 mg x 10 x 10 = 1000 mg) als klinisch relevanter Schwellenwert. Eine Tolerierung von 1000 mg Erdnussprotein (entsprechend etwa 3-4 Erdnüsse) stellt damit eine klinisch und praktisch bestätigte patientenrelevante Sicherheit dar.

Als Therapieziel steht die Freiheit zur Integration von Erdnuss in ihre Ernährung nicht im Vordergrund eines Erdnussallergikers (140, 141). Für sie und ihre Familien besteht der therapeutische Bedarf hauptsächlich darin, durch Erhöhen ihrer Toleranz- bzw. Reaktionsschwelle einen klinisch relevanten Zustand der Desensibilisierung zu erreichen, in welchem sie vor potenziell lebensbedrohlichen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss im Alltag geschützt und von der permanenten Angst vor diesen Reaktionen befreit sind (122-124, 140).

Einschränkung der Lebensqualität – *Patienten mit Erdnussallergie und ihre Familien leiden unter einer hohen psychischen Belastung durch Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen und der daraus resultierenden verringerten Lebensqualität aufgrund der strikten Erdnussvermeidung in allen Bereichen des täglichen Lebens.*

Die Erdnussallergie bringt eine hohe Krankheitslast mit sich, die weit über das Auftreten allergischer Reaktionen bei Kontakt mit Erdnuss hinaus geht. Durch die notwendige Vermeidung jeglicher Spuren von Erdnüssen müssen Betroffene nicht nur ihre Essgewohnheiten, sondern ihr gesamtes Leben umstellen. Das Vorliegen einer Erdnussallergie erfordert besonders im öffentlichen Raum, etwa in Schulen, Restaurants oder im öffentlichen Nahverkehr permanente Wachsamkeit. Insbesondere bei Kindern führt das zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, da sie u.a. aufgrund der Angst der Eltern an Freizeitaktivitäten wie Geburtstagsfeiern und Schulausflügen ggf. gar nicht mehr teilnehmen

dürfen, oder es mit einem hohen Aufwand für alle Beteiligten verbunden ist (14, 15, 142, 143). Das tägliche Leben ist bei Erdnussallergikern wesentlich stärker beeinträchtigt als bei Personen mit einer rheumatischen Erkrankung (14). Darüber hinaus werden Kinder aufgrund ihrer Nahrungsmittelallergie und den damit verbundenen Einschränkungen oft schikaniert, was sich ebenfalls negativ auf die Lebensqualität der Kinder und Eltern auswirkt (15, 144-146).

In Deutschland müssen die 14 wichtigsten Stoffe oder Erzeugnisse, die Allergien oder Unverträglichkeiten auslösen können (inkl. Erdnüsse als Hülsenfrüchte) auf Basis der Lebensmittel-Informationsverordnung (LMIV) zur Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 nicht nur im Zutatenverzeichnis aufgeführt werden, sondern sie müssen zusätzlich hervorgehoben werden, z. B. durch die Schriftart, den Schriftstil (z. B. Fettdruck) oder die Hintergrundfarbe (147). Eine Kennzeichnung möglicher Spuren von Erdnuss z.B. durch Kreuzkontaminationen ist jedoch freiwillig und auch eine Änderung der Rezeptur eines Produkts erfordert keine Aufmerksamkeit erregende Kennzeichnung. Kleinere Firmen besitzen jedoch oft keine Allergiemangement-Abteilung, wodurch unnötigerweise vor vielen Spuren (z.B. zur Vermeidung von Klagen) gewarnt wird. Diese unnötige Überkennzeichnung schränkt die Wahlmöglichkeiten von Erdnussallergikern ein, was ihre Lebensqualität beeinträchtigt. Des Weiteren wird Erdnuss auch ohne Kennzeichnung häufig in relevanten Konzentrationen in Lebensmitteln gefunden (93, 137, 148, 149). Das Vermeiden von Erdnuss erfordert demnach nicht nur permanente Wachsamkeit, sondern ist unter Umständen durch unzureichende Kennzeichnung oder aufgrund fehlender, freiwilliger Warnhinweise schon bei der eigenen Ernährung gar nicht möglich. Für unverpackte Lebensmittel (z. B. Bäckereiwaren) müssen zwar auch Allergenlisten angefordert werden können, dies erfordert jedoch ständige Wachsamkeit. Selbstgebackene Waren können Erdnussteile oder -spuren enthalten, die ein allergisches Kind unmöglich ausfindig machen kann. Trotz der erforderlichen Kennzeichnung von Allergenen in Lebensmitteln und der von Erdnussallergikern eingehaltenen Erdnussvermeidung treten in Deutschland bei erdnussallergischen Kindern immer noch unvorhersehbar schwere allergische Reaktionen auf (2, 3, 94).

Erdnussallergiker müssen daher im Alltag permanent auf schwere allergische Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen vorbereitet sein. In Notfallsets werden Allergikern Adrenalin-Autoinjektoren zur Selbstbehandlung zur Verfügung gestellt (5). Sowohl das präsente Risiko einer allergischen Reaktion als auch die Bürde der notwendigen Behandlung der Symptome mit Adrenalin-Autoinjektoren führt bei einem Großteil der Patienten und deren Familien regelmäßig zu Ängsten (13, 15, 150-154). Insbesondere für Kinder konnte zusätzlich zur Angst vor schweren Reaktionen auch gezeigt werden, dass sich der notwendige Einsatz eines Adrenalin-Autoinjektors trotz Schulung negativ auf die Lebensqualität auswirkt (155, 156). Zudem sind nicht nur Betroffene sondern auch Betreuer oft nicht geschult oder fühlen sich nicht sicher im Umgang mit Notfallmedikamenten (146). Eine durchgeführte Analyse des europäischen Anaphylaxie-Registers zeigte, dass mehr als 85 % der Patienten mit einer schweren Anaphylaxie trotz klarer Empfehlungen und Leitlinien keine Adrenalin-Autoinjektoren verwendeten (114).

Die kurzem durchgeführte APPEAL-Studie über die Auswirkungen einer Erdnussallergie auf Kinder, Jugendliche, Erwachsene und deren Betreuer in Deutschland ergab, dass über 85 % der Patienten sich durch ihre Allergie in ihrem täglichen Leben beeinflusst sehen (146). Ein Großteil der Befragten berichtete von Unsicherheit (86 %) und Stress (88 %); über ein Drittel bewertete diese Einschränkungen als stark. Die Sorge und Angst vor einer potenziellen Exposition mit Erdnuss wurde von vielen Befragten geschildert: Die am häufigsten angegebenen Situationen waren gesellschaftliche Anlässe (91 %), im Urlaub (85 %), in der Schule/Hochschule/Universität (76 %) sowie in öffentlichen Verkehrsmitteln (55 %). Dass selbst gesellschaftliche Anlässe ohne Speisen bei 45% der Teilnehmer Besorgnis hervorriefen verdeutlicht die prekäre Situation, in welcher sich Betroffene mit Erdnussallergie befinden. Das Ausmaß dieser Ängste überstieg in einer anderen Erhebung selbst die von Kindern mit insulinabhängigem Diabetes (13). Diese Ängste vor Kontakt mit Erdnuss Spuren und den resultierenden Reaktionen basieren vor allem auf der Tatsache, dass eine strenge Erdnussvermeidung in Deutschland nicht ausreichend vor allergischen Reaktionen aufgrund von versehentlichem Kontakt mit Erdnussallergenen schützt.

Verstärkt wird das Empfinden des Risikos noch durch die Unvorhersehbarkeit der Schwere einer Reaktion nach Kontakt mit Erdnussallergen. Eine Bandbreite an Kofaktoren und Komorbiditäten kann den individuellen Schwellenwert für allergische Reaktionen auf Erdnüsse maßgeblich reduzieren, was zu einer schwerwiegenden Reaktion führen kann. Dazu gehören im Alltag relevante, meist nicht kontrollierbare Faktoren wie Schlafentzug, heißes Duschen, Bewegung, Alkoholkonsum, Menstruation, Viruserkrankungen und die Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (3, 77, 86-88).

Zusätzlich zu der eigentlichen Angst der Patienten und der permanenten Notwendigkeit einer akribischen Planung und Achtsamkeit im Alltag berichteten viele deutsche Teilnehmer der APPEAL Studie zudem von sozialer Ausgrenzung, dem Gefühl der Andersartigkeit und sogar Mobbing. Nach Angaben der Befragten fühlten sich 65 % aufgrund der Erdnussallergie isoliert, davon 19 % häufig oder sehr häufig (146). 42 % der Studienteilnehmer gaben an, schon mindestens einmal gemobbt worden zu sein. Darüber hinaus kann die Erdnussallergie sich auch negativ auf das Berufsleben auswirken. Ein Drittel der erwachsenen deutschen Teilnehmer der APPEAL Studie (selbst betroffene Erdnussallergiker und Eltern betroffener Kinder) fühlte sich durch die Erdnussallergie beruflich eingeschränkt.

Eine Erdnussallergie kann daher viele Bereiche des alltäglichen Lebens negativ beeinträchtigen, darunter soziale und schulische Aktivitäten, Beziehungen und das emotionale Wohlbefinden (146, 157). Hier besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer Therapie, die Betroffene allgemein und insbesondere Kinder mit Erdnussallergie im Alltag sichtbar vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss schützt, dadurch Ängste mildert und die beeinträchtigte Lebensqualität wiederherstellt.

Beeinträchtigung des sozialen Umfelds durch Erdnussallergie – Erdnussallergie hat weitreichende negative Auswirkungen auf das gesamte soziale Umfeld, insbesondere bei betroffenen Kindern und deren Eltern.

Die Krankheitslast der Erdnussallergie wirkt sich auf das gesamte Umfeld des Betroffenen aus: Familie, Freunde und Gemeinde. Insbesondere bei betroffenen Kindern ist auch die Lebensqualität der Eltern stark beeinträchtigt (11, 14, 15, 142, 143, 157). Konstante Wachsamkeit und Aufmerksamkeit der Eltern oder Aufsichtspersonen ist in jeder Lebenslage ist notwendig. Die Tatsache, dass jede kleinste Nachlässigkeit und Unachtsamkeit in der Umgebung eines Kindes mit Erdnussallergie zu einer versehentlichen Exposition und schwerwiegenden allergischen Reaktionen führen kann, führt zu Stress und Ängsten – einige Eltern berichteten in diesem Zusammenhang sogar von einer ständigen Angst (146, 157). Diese verstärkt sich im Laufe des Heranwachsens der Kinder, da sie mehr Freiheit einfordern und mehr Risiken eingehen (47, 72). In der APPEAL-2 Studie über die Auswirkungen einer Erdnussallergie auf Kinder, Jugendliche, Erwachsene und deren Betreuer in Deutschland Für Kinder und Jugendliche war der Grad der Unabhängigkeit das wichtigste Schlüsselement für Kinder und Jugendliche – für die Eltern war es die Kontrolle über Ernährung und Umgebung des Kindes (146).

Daher besteht für die meisten Familien das Hauptziel darin, einen ausreichenden Schutz vor versehentlicher Exposition mit Erdnuss zu erreichen (140). Selbst bei lediglich einer vermuteten Lebensmittelallergie vor der eigentlichen klinischen Diagnose war das Angstniveau bei den Eltern signifikant höher als bei jenen, bei welchen gerade eine chronische Erkrankung diagnostiziert worden war (158). Eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen, geht daher insbesondere mit dem fast überwältigenden Wunsch einher, dass das Kind außerhalb der häuslichen Umgebung sicher ist und ohne Angst an einer Vielzahl sozialer Aktivitäten teilnehmen kann (140, 146). Familien, in denen eine OIT zur Behandlung von Lebensmittelallergien durchgeführt wird, wollen das jeweilige Allergen nicht in ihre Ernährung aufnehmen, sondern werden von der Angst vor einer tödlichen allergischen Reaktion und dem Wunsch, das Risiko einer Reaktion zu verringern, angetrieben (141).

Dass eine Erdnuss-OIT einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben kann, wurde bereits in mehreren Studien belegt (117, 126, 159-163). Dabei wurde ein positiver Effekt insbesondere im Langzeitverlauf gezeigt (126). Eine Studie ermittelte für einige Patienten im Rahmen einer Erdnuss-OIT zwar zu Beginn einen negativen Effekt auf ihre Lebensqualität, dieser wurde jedoch im Laufe der fortlaufenden Behandlung wieder revertiert, was darauf hindeutet, dass Kurzzeitstudien in Bezug zu Lebensqualität zu Missinterpretationen führen könnten (162).

In den Kitas, Kindergärten und Schulen müssen sichere Umgebungen geschaffen werden, die die Aufnahme von Kindern mit Erdnussallergie ermöglichen. Das erfordert einen großen Aufwand: Schulungen zum Umgang mit Allergien, zur Vermeidung von Erdnuss in der Ernährung, zur Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen und zum Umgang mit Mobbing sind erforderlich (Anaphylaxieschulung in Deutschland: AGATE). Aufgrund von Angst vor Verletzungen des Kindes ist das Personal allerdings mangels oder auch trotz Schulung unsicher, den Adrenalin-Autoinjektor auch zu benutzen. Strikt erdnussfreie Einrichtungen können sich in Deutschland vom Nuss/Anaphylaxie-Netzwerk (NAN e.V.)

auszeichnen lassen. Diese erdnussfreien Zonen werden allerdings nicht kontrolliert und sind selten, d.h. sie stehen häufig nicht jedem Kind, das sie benötigt, als Option zur Verfügung.

Ein grundsätzliches Problem bei Erdnussallergie besteht in der Tatsache, dass die Erkrankung vorrangig ohne klinische Überwachung oder Kontrolle gehandhabt wird. Nach der Diagnose suchen viele Patienten höchstens in Notfällen wie schweren anaphylaktischen Reaktionen oder zur Erneuerung der Notfallmedikamente ärztlichen Rat. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Auswirkungen der Erdnussallergie von der Allgemeinbevölkerung und der medizinischen Fachwelt zum Großteil verkannt und unterschätzt werden.

Hier besteht also nicht für betroffene Kinder, sondern auch für deren soziales Umfeld ein hoher therapeutischer Bedarf. Insbesondere Eltern sehnen sich nach einer Therapie, die das Management der Erdnussallergie über die Symptomkontrolle hinaus verbessert und sie dadurch von täglichen Ängsten befreit und ihnen ein besseres, entspannteres Leben ermöglicht.

Decken des therapeutischen Bedarfs durch Palforzia®

Erste kausale Therapie für Erdnussallergie

Der Markteintritt von Palforzia® bedeutet für Erdnussallergiker erstmals Zugang zu einer zugelassenen, kausalen Therapie ihrer Erkrankung im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie.

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

Dabei wird Palforzia® täglich oral im Rahmen der Nahrungsaufnahme natürlich und einfach verabreicht. Zur Behandlung einer Nahrungsmittelallergie im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie stellt die orale Aufnahme des jeweiligen Allergens die natürlichste Form der Behandlung dar und wird darüber hinaus als wirksamste Methode eingeschätzt (115). Um eine gleichmäßige Desensibilisierung gegenüber Erdnussallergenen zu gewährleisten, muss Palforzia® flankierend zu einer Erdnuss-vermeidenden Ernährung gemäß Fachinformation verwendet werden (113). Darüber hinaus wird den Patienten ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben. Dieser muss zur Gewährleistung der Sicherheit ständig mitgeführt werden, um potenzielle allergische Reaktionen insbesondere während der frühen Behandlungsphase zu bewältigen. Da Erdnussallergiker häufig komorbide sind (z.B. mit Asthma, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis), können gängige Begleitmedikationen gemäß Fachinformation im Rahmen der Immuntherapie weiter eingenommen werden (113).

Die Verabreichung folgt in allen Behandlungsphasen einem standardisierten Dosierungsprotokoll, welches je nach Reaktion des Patienten auf das Produkt individuell angepasst werden kann. Dadurch wird jedem Patienten eine optimale Desensibilisierung gegenüber Erdnussallergenen ermöglicht.

Konsistente Verabreichung der Allergene – Palforzia® ist eine hoch charakterisierte und kontrollierte Mischung von Erdnussallergenen.

Palforzia® ist ein hoch charakterisiertes biologisches Produkt aus Erdnüssen (*Arachis hypogaea*) und enthält alle in Erdnüssen enthaltenen Allergene. Palforzia® ist standardisiert und kontrolliert – die Herstellung erfolgt gemäß aktuellen cGMP Richtlinien. Selbst hergestellte Erdnussextrakte zur Verwendung für eine Immuntherapie sind nicht kontrolliert und weisen daher ein hohes Sicherheitsrisiko auf, da Erdnüsse und auf Erdnuss basierende Produkte hohen Schwankungen der Immunogenität, etwa durch Prozessierung oder Matrixeffekte, unterliegen (58-61, 111, 112). Die Behandlung mit Palforzia® gewährleistet daher erstmals eine konstante und konsistente Verabreichung aller relevanten Allergene.

Standardisierte Behandlung mit Palforzia® – *Ein kontrolliertes Dosisprotokoll ermöglicht eine optimale Therapie aller Patienten.*

Die Behandlung mit Palforzia® unterliegt einem standardisierten Ansatz zur erfolgreichen Desensibilisierung von Erdnussallergikern. Der Ansatz basiert auf drei Schlüsselementen:

1. Exakte und einfache orale Dosierung
 - Präzise, inkrementelle Dosierung von Erdnussallergenen, um eine allmähliche Desensibilisierung zu erreichen und eine zuverlässige Umsetzung der OIT zu gewährleisten.
2. Charakterisierte Produkte in pharmazeutischer Qualität
 - Die Herstellungsprozesse von Palforzia® erfüllen die Anforderungen an die aktuellen guten Herstellungspraktiken (cGMPs).
3. Umfassende und ausreichende Schulung
 - Alle Patienten werden vor der Behandlung über die möglichen Nebenwirkungen und deren Behandlung aufgeklärt. Zudem wird ihnen ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben und sie werden in dessen Anwendung geschult.
 - Aimmune Therapeutics bietet umfassende Unterstützung und Hilfe für Kliniken und Praxen, die OIT mit Palforzia® umsetzen, einschließlich Schulungen zu Protokollen und Schulungsmaterialien.

Die Behandlung mit Palforzia® wird in 3 aufeinanderfolgenden Phasen durchgeführt: initiale Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltung (siehe Abbildung 3-3). 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.

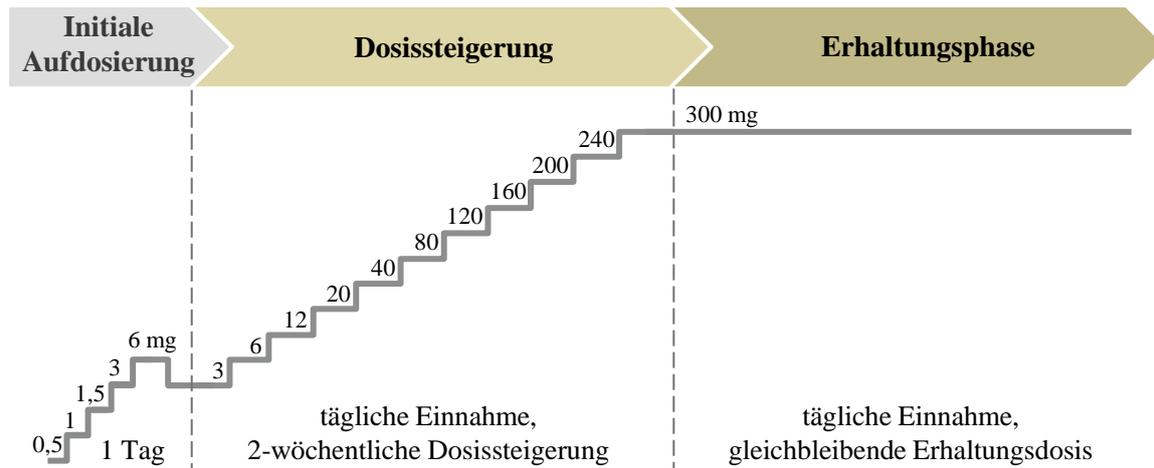


Abbildung 3-3: Behandlungsschema einer Allergen-Immuntherapie mit Palforzia®.

Die Behandlung mit Palforzia® beginnt mit der eintägigen initialen Aufdosierung. Diese erfolgt unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung, die gemäß Fachinformation die Möglichkeit hat, potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandeln zu können (113). Die Kinder nehmen innerhalb eines Tages in der angegebenen Reihenfolge fünf zunehmende Dosen Palforzia® ein, beginnend mit einer Dosis von 0,5 mg und endend bei 6 mg (siehe Abbildung 3-3). Zwischen allen Dosen sollte ein Beobachtungszeitraum von 20 bis 30 Minuten liegen. Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden. Nach Einnahme der letzten Dosis von 6 mg müssen die Kinder und Jugendlichen mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie für eine Entlassung geeignet sind. Die initiale Aufdosierung muss gemäß Fachinformation abgebrochen werden, falls Symptome auftreten, die eine medizinische Intervention (z. B. die Gabe von Adrenalin) erfordern (113). Patienten, die bei der initialen Aufdosierung mindestens die 3 mg Einzeldosis von Palforzia® tolerieren, müssen zur Einleitung der Dosissteigerung (1. Tag) wieder in einer Gesundheitseinrichtung vorstellig werden. Falls möglich, sollte die Dosissteigerung am Tag nach der initialen Aufdosierung beginnen. Kann bei einem Patienten innerhalb von 4 Tagen keine Dosissteigerung eingeleitet werden, ist die initiale Aufdosierung zu wiederholen.

An die eintägige initiale Aufdosierung schließt sich die Dosissteigerungsphase an. Die Dosissteigerung besteht aus elf Dosisstufen und wird mit einer Dosis von 3 mg eingeleitet (3 mg, 6 mg, 12 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg, 240 mg und 300 mg, siehe Abbildung 3-3). Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung gegeben, in welcher gemäß Fachinformation potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können (113). Hier müssen die Kinder nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können. Wenn Patienten die erste Dosis einer erhöhten Dosisstufe tolerieren, können sie die tägliche Einnahme von Palforzia® in dieser Dosisstufe zu Hause fortsetzen – bei sehr jungen Patienten sollte dies etwa von den Eltern unterstützt werden. Alle Dosisstufen

müssen in der vorgegebenen Reihenfolge und in jeweils 2-Wochen Intervallen verabreicht werden, sofern sie vertragen werden. Gemäß der Fachinformation und nach Ermessen des Arztes kann die Dosis etwa durch Verlängerung eines Intervalls an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden (113). Zur Gewährleistung des kontinuierlichen desensibilisierenden Effekts dürfen die Patienten die Dosissteigerung allerdings nicht schneller als im 2-Wochen Intervall durchlaufen.

Nach Abschluss aller Stufen der Dosissteigerung haben die betroffenen Kinder die Erhaltungsphase erreicht und nehmen nun eine tägliche Dosis von 300 mg ein. Für die Patienten stellt dies bereits einen Meilenstein in der Behandlung dar und sie können die erreichte Desensibilisierung jeden Tag erleben: Eine derartige Anhebung der Toleranzschwelle reduziert das Risiko auf eine allergische Reaktion im Alltag nach versehentlichem Erdnusskontakt bereits erheblich (138). Diese täglich vom Patienten bewusst erlebte relevante Desensibilisierung nimmt im Laufe der Behandlung mit Palforzia® stetig zu (164). Daher ist die weiterführende Behandlung nun ohne Einschränkungen zu Hause bzw. falls erforderlich unter Aufsicht eines Allergologen oder des Hausarztes möglich.

Um die Verträglichkeit und die klinische Wirksamkeit von Palforzia® aufrechtzuerhalten, ist die 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.

Extensives Studienprogramm – *Das Palforzia® (AR101) Studienprogramm ist das größte jemals zu Erdnussallergie durchgeführte Studienprogramm.*

Die klinische Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Palforzia® basiert auf einem umfassenden klinischen Studienprogramm mit über 1000 Patienten mit Erdnussallergie aus Nordamerika und Europa. Es besteht aus insgesamt 10 Studien der Phasen 2 (2x) und 3 (8x), darunter 4 RCTs in der angestrebten Indikation und 4 offenen Folgestudien. Es ist das größte und umfangreichste Studienprogramm, das bisher auf dem Gebiet der Erdnussallergie durchgeführt wurde.

Für die Nutzenbewertung relevant für das deutsche Gesundheitssystem gemäß §35a SGB V wurden die randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien ARC003, ARC007 und ARC010 sowie ARC004 als Folgestudie von ARC003 ausgewählt, um den Nachweis des Zusatznutzens von Palforzia® zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie zu erbringen (74). Mit Ausnahme der Studie ARC007 wurden alle aufgeführten Studien mit europäischen Patienten oder unter Beteiligung europäischer Patienten durchgeführt. Alle Studien wurden zudem in Einklang mit dem pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) entwickelt und durchgeführt, das vom Pädiatrieausschuss der EMA und dem PEI gebilligt und 2019 in Absprache mit dem Pädiatrieausschuss aktualisiert wurde (135, 165, 166).

Wirksamkeit – *Palforzia® desensibilisiert gegen Erdnuss und bietet so einen relevanten Schutz vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Erdnusskontakt im Alltag.*

Der Markteintritt von Palforzia® bedeutet für Erdnussallergiker erstmals Zugang zu einer kausalen Therapie ihrer Erkrankung. Derzeit werden allergische Reaktionen nach Erdnusskontakt lediglich symptomatisch behandelt, was keine präventive Auswirkung auf das Auftreten zukünftiger Reaktionen hat. Palforzia® bietet nun erstmals die Möglichkeit, eine Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie kausal und effektiv zu behandeln.

In der Erhaltungsphase werden täglich 300 mg Erdnussallergene in Form von Palforzia® eingenommen. Die für Immuntherapien allgemein typische Erhaltungsphase wurde für die Erdnuss-OIT in verschiedensten Dosierungen auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Eine vergleichsweise niedrige Erhaltungsdosis von 300 mg gewährleistet eine optimale Wirksamkeit mit akzeptablem Sicherheitsprofil (119, 122, 128, 167). Sehr hochdosierte OIT beeinträchtigen oft die Compliance, da es den Erdnuss-Allergikern schwerfällt, große Mengen Erdnüsse als Erhaltungsdosis zu konsumieren: Sie haben häufig eine Abneigung gegen Erdnuss und wollen die Erdnussprodukte nicht in ihre Ernährung aufnehmen (122-124). Gleichzeitig gewährleistet die tägliche Aufnahme der Erhaltungsdosis von 300 mg einen für den Patienten direkt sichtbaren Desensibilisierungseffekt. Die Anhebung der Reaktionsschwelle von 100 mg Erdnussprotein oder weniger auf eine Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein wird bereits mit einer 95%-igen Reduktion des Risikos einer allergischen Reaktion im Alltag gleichgesetzt und als klinisch relevant angesehen (138). Diese täglich vom Patienten bewusst erlebte relevante Desensibilisierung nimmt im Laufe der Behandlung mit Palforzia® stetig zu (164, 168).

Im Alltag treten bei Erdnussallergikern trotz einer streng gelebten Vermeidung von Erdnüssen allergische Reaktionen auf. Dies begründet sich bei Erdnussallergie insbesondere in der niedrigen Reaktionsschwelle und dem starken Einfluss von Kofaktoren und Komorbiditäten. Die Behandlung mit Palforzia® hebt die Toleranzschwelle gegenüber Erdnuss der behandelten Patienten auf ein klinisch relevantes Level, sodass diese vor allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss im Alltag geschützt sind. Bei Studienaustritt tolerierten in der ITT-Population 50,3 % (ARC003) bzw. 58,3 % (ARC010) der mit Palforzia® behandelten Patienten 1000 mg Erdnussprotein, was etwa 3 - 4 Erdnüssen entspricht. In der Placebo-Gruppe waren es lediglich 2,4 % bzw. 2,3 %. Laut PEI und CHMP bietet das Erreichen dieses Schwellenwerts eine angemessene Sicherheitsmarge, um Patienten effektiv vor allergischen Reaktion nach Erdnusskontakt im Alltag zu schützen (134, 135). In der Fachliteratur wird bereits eine erreichte Toleranzschwelle von 100 mg als klinisch relevant erachtet, da dass das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für Erdnussallergiker, die diese erhöhte Schwelle erreicht haben, statistisch nahezu komplett egalisiert wird (93, 136-138). Das Anheben der patientenindividuellen Toleranzschwelle auf eine derartige relevante Dosis an Erdnussprotein schützt vor den derzeit trotz strikter Vermeidung auftretenden und daher unvermeidbaren allergischen Reaktionen durch versehentlichen Kontakt mit Erdnussprotein in Alltagssituationen.

Darüber hinaus führt die Behandlung mit Palforzia® generell zu einer Reduktion der Symptomschwere bei allergischen Reaktionen und das bereits nach Kontakt mit Spuren von Erdnuss, wodurch auch das Risiko schwererer potenziell lebensbedrohlicher allergischer

Reaktionen sinkt. Diese Reduktion der Symptomschwere konnte dabei sowohl dosisabhängig als auch unabhängig von der auslösenden Menge Erdnussprotein demonstriert werden. Da Erdnussallergiker besonders von intraindividuellen Schwankungen der Symptomschwere betroffen sind, ist eine allgemeine dosisunabhängige Reduktion der Symptomschwere von besonderer Relevanz.

Die oben genannten Effekte einer erfolgreichen Behandlung mit Palforzia® beruhen auf einer effektiven Modulation des Immunsystems der Patienten. Die Wirksamkeit konnte auch mittels der wichtigsten immunologischen Marker in der ITT-Population beobachtet werden. In der Dosissteigerungsphase als erste Phase des Desensibilisierungsprozesses nahm die Konzentration der Erdnuss-spezifischen IgE Antikörper aufgrund der kontinuierlichen Exposition mit Erdnussallergenen zu. Im Laufe der Erhaltungsphase nahm die Konzentration dann durch die laufende suppressive Immunmodulation wieder ab. Analog dazu verhält sich der Quaddeldurchmesser im Pricktest, welcher den Grad der Sensibilisierung direkt sicht- und fühlbar auf der Haut des Patienten abbildet. Eine langfristige kontinuierliche Abnahme der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE und des Quaddeldurchmessers im Pricktest auf Erdnuss spiegelt eine voranschreitende Desensibilisierung wider, dessen Fortschritt und Ausmaß durch die tägliche Erhaltungsdosis gewährleistet wird (25). Unterstützt wird dies durch die Entwicklung der Konzentration der IgG4-Antikörper, welche im Gegensatz zu den IgE-Antikörpern immunsuppressive Eigenschaften haben. Hier steigt folglich die Konzentration der Erdnuss-spezifischen IgG4-Antikörper im Laufe einer erfolgreichen Immuntherapie, etwa mit Palforzia®, kontinuierlich an (33, 116, 118, 119, 169-171).

Die zugrunde liegenden Einschränkungen der Essgewohnheiten durch die notwendige Allergenkenz müssen während der Therapie mit Palforzia® beibehalten werden, sodass einige Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens bestehen bleiben. Durch den langfristig erfolgreichen Schutz vor allergischen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss bringt die Behandlung mit Palforzia® den Patienten allerdings Kontrolle über das derzeit unvorhersehbare Risiko einer schweren allergischen Reaktion aufgrund versehentlicher Exposition mit Erdnuss. Nicht nur der Schutz vor diesen Reaktionen per se, sondern insbesondere diese erstmalig gewonnene Kontrolle und Sicherheit verbessert die Lebensqualität der Patienten. Das umfasst auch das soziale Umfeld der Patienten: Eltern wünschen sich im Alltag einen ausreichenden Schutz vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss, der ihre täglichen Sorgen und Ängste lindert (140, 141). Der Markteintritt von Palforzia® ermöglicht nun erstmals das Erreichen dieses Ziels.

Dass eine Erdnuss-OIT einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben kann, wurde bereits in mehreren Studien gezeigt (117, 126, 159-163). Dabei wurde ein positiver Effekt insbesondere im Langzeitverlauf bemerkbar (126). Dies deckt sich mit den Studienergebnissen zu Palforzia®. Trotz des vor allem zu Beginn der Therapie möglichen vermehrten Auftretens unerwünschter allergischer Reaktionen, konnte keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gemessen werden. Insbesondere Langzeitdaten der ARC003-Folgestudie ARC004 zeigen, dass sich die Lebensqualität für Probanden und deren Familien im Verlauf der Therapie zunehmend verbessern kann.

Zusammenfassend erfüllt der Markteintritt von Palforzia® den therapeutischen Bedarf nach einer kausalen Therapie der Erdnussallergie, die langfristig vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss schützt und so durch die erstmalig gewonnene Kontrolle den Patienten und ihren Familien ein stress- und angstfreies Leben ermöglicht.

Sicherheit – *Im Rahmen der Immuntherapie mit Palforzia® treten erwartete Nebenwirkungen auf, diese sind bei qualitätsgesicherter Anwendung leicht behandelbar und nehmen im Laufe der Behandlung ab.*

Bei einer Immuntherapie besteht ein natürliches Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen als Nebenwirkung der Behandlung, da der Patient gegen das verabreichte Allergen sensibilisiert ist. Dennoch wird diese Art der Therapie standardmäßig praktiziert, da der Nutzen im Sinne des Zugewinns an Kontrolle und Schutz, das erhöhte Risiko einer behandlungsbedingten allergischen Reaktion bei qualitätsgesicherter Anwendung überwiegt (10, 32, 122, 172). Dieser überwiegende Nutzen gilt auch für die Therapie mit Palforzia®.

Vor der Behandlung mit Palforzia® muss der Patient über die zu erwartenden, potenziellen Nebenwirkungen vom behandelnden Arzt aufgeklärt werden. Die Patienten sind sich daher bei Behandlungsbeginn über die Nebenwirkungen bewusst und bereit, expositionsbezogene Nebenwirkungen zu tolerieren, um einen zukünftigen Gesamtnutzen zu erzielen. Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird zudem gemäß Fachinformation unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung verabreicht, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist (113). Zudem wird den Patienten vor Beginn der Therapie mit Palforzia® ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben, den sie fortan bei sich tragen sollen. Patienten und Kliniker sind sich daher des Risikos für allergische Reaktionen, insbesondere bei Beginn der Therapie, bewusst und sind für die Bewältigung dieser Reaktionen ausgerüstet und geschult (172).

Das Sicherheitsprofil von Palforzia® war in allen Studien konsistent, gut behandelbar und verbesserte sich im Verlauf der Behandlung zunehmend (164, 173). Aufgrund der Natur der Behandlung traten insbesondere zu Beginn der Therapie allergische Reaktionen auf. Diese waren meist mild oder moderat. Darüber hinaus konnten seltene schwere Reaktionen nach der Verabreichung von Palforzia® mit Adrenalin erfolgreich behandelt werden. Aufgrund der Natur einer Erdnussallergie als IgE vermittelte Allergie vom Typ I, treten allergische Reaktionen meist innerhalb von 2 Stunden auf und sind daher leicht abseh- und behandelbar. Es ist hierbei entscheidend, zwischen den behandlungsbedingten möglichen Reaktionen und den im Alltag nach versehentlichem Kontakt auftretenden, unerwarteten und unvorhersehbaren Reaktionen zu unterscheiden. Unvorhersehbare und unerwartete Reaktionen führen zu situativen Ängsten und Stress: Palforzia® erfüllt den Bedarf nach einer Therapie, die durch einen ausreichenden Schutz im Alltag vor unvorhersehbaren allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss schützt, und so die täglichen Sorgen und Ängste lindert (140, 141).

Darüber hinaus muss hinsichtlich des zeitlichen Auftretens von behandlungsbedingten allergischen Nebenwirkungen innerhalb der Therapie differenziert werden. Da die Erdnussallergie langfristig behandelt wird, ergibt sich die Notwendigkeit des besonderen Fokus

auf die der Bewertung von Langzeitergebnissen. Im Vergleich mit der Initialisierung und frühen Behandlungsphase, nehmen unerwünschte Ereignisse in Bezug auf Inzidenz und Symptomschwere in der Langzeitbehandlung kontinuierlich ab. Zur Gewährleistung der Sicherheit wird daher die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe gemäß Fachinformation unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung verabreicht, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist (113). Die Abnahme an Inzidenz und Schwere behandlungsbedingter allergischer Reaktionen im Rahmen der Therapie mit Palforzia® resultiert aus der zunehmenden Desensibilisierung des jeweiligen Patienten. Diese Desensibilisierung wird zudem durch die tägliche Einnahme der Erhaltungsdosis für den Patienten täglich sichtbar demonstriert. Da Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 24-monatige Behandlung mit Palforzia® vorliegen, kann allerdings keine Empfehlung der Einnahme von Palforzia® über 24 Monate hinausgegeben werden.

Zusammenfassend ergibt sich durch die Behandlung mit Palforzia® ein Nutzen im Sinne eines signifikanten Zugewinns an Kontrolle und Schutz, welcher das erhöhte Risiko erwarteter behandlungsbedingter allergischer Reaktion überwiegt (172, 174). Der Markteintritt von Palforzia® stellt einen Paradigmenwechsel von der gegenwärtigen Managementstrategie der Erdnussallergie dar: von keiner Wahl zu einer informierten Wahl (172). 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 (10).

Patientenpräferenz – In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde u.a. eine hohe Behandlungszufriedenheit mit Palforzia® festgestellt.

Bei einer Allergen-Immuntherapie wie der Behandlung mit Palforzia® bestehen trotz einer bewiesenen hohen Wirksamkeit oft Sicherheitsbedenken aufgrund potenziell auftretender allergischer Reaktionen. Daher ist nicht nur die Datenlage, sondern auch die Präferenz der behandelten Patienten ein relevanter Faktor, um auch das empfundene Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung darzulegen.

In den zum Nachweis des Zusatznutzes relevanten Studien wurde bei vorzeitigem und regulären Studienaustritt nach der Exit-DBPCFC und Entblindung eine Untersuchung der Behandlungszufriedenheit mittels TSQM-9 Fragebogen (*treatment satisfaction questionnaire for medication*) durchgeführt. Der TSQM-9 ist ein weit verbreitetes validiertes Instrument zur Beurteilung der Behandlungszufriedenheit mit dem verabreichten Medikament und wird insbesondere in Studien durchgeführt, bei denen die vom Probanden angegebenen Nebenwirkungen möglicherweise die Studienziele beeinträchtigen können (175-177). Die 9 Fragen des TSQM-9 beziehen sich auf die drei Dimensionen:

Wirksamkeit des Medikaments („*effectiveness*“, Fragen 1 bis 3)

- Eignung des Medikamentes zur Behandlung der Krankheit

- Linderung der Symptome
- Schnelligkeit der Wirkung

Anwenderfreundlichkeit des Medikaments („*convenience*“, Fragen 4 bis 6)

- Einfachheit der Verwendung
- Einfachheit der Planung der Einnahmezeit
- Anwenderfreundliche Einnahme

Gesamtzufriedenheit mit dem Medikament („*global satisfaction*“, Fragen 7 und 9)

- Überzeugung von der Medikamenteneinnahme
- Überzeugung des Überwiegens guter Seiten des Medikamentes
- Zufriedenheit mit dem Medikament

Die einzelnen Fragen wurden auf einer Skala von 1 - 5 bzw. für die Fragen 7 & 8 auf einer Skala von 1 - 7 bewertet. Jede der Fragen einer Dimension wurde in Form eines Summenscores mit Werten zwischen 0 und 100 ausgewertet. In beiden Fällen entspricht ein höherer Wert einer höheren Zustimmung (s. Tabelle 3-1).

In der Studie ARC003 beantworteten 274 Patienten den TSQM-9 Fragebogen, was einer Rücklaufquote von etwa 73 % entspricht. Die Auswertung ergab eine hohe Gesamtzufriedenheit mit der Behandlung mit Palforzia® (Score ~ 82 ± Standardabweichung 17) (s. Tabelle 3-1). In der europäischen Studie ARC010 war die Rücklaufquote mit 86 % etwas höher. Die Auswertung ergab hier ebenfalls eine hohe Gesamtzufriedenheit (~ 78 ± 23). In beiden Studien attestierten die Befragten der Therapie mit Palforzia® eine positive Anwenderfreundlichkeit (~ 58 ± 19 bzw. ~ 62 ± 19) sowie eine hohe Wirksamkeit (~ 77 ± 18 bzw. 72 ± 22).

Tabelle 3-1: Ergebnisse der Befragung zur Zufriedenheit mit der Behandlung mittels TSQM-9 Fragebogen (Behandlung mit Palforzia®, ITT-Population, 4 - 17 Jahre).

Studie	Dimension	Mittelwert (SD)
ARC003 PALISADE (n=274 von 372)	Wirksamkeit	76,97 (18,17)
	Anwenderfreundlichkeit	58,22 (19,18)
	Gesamtzufriedenheit	82,28 (16,91)
ARC004 C1 (28 Wochen) (n= 105 von 112)	Wirksamkeit	76,46 (17,98)
	Anwenderfreundlichkeit	58,31 (21,63)
	Gesamtzufriedenheit	83,27 (16,27)
ARC004 C3A (56 Wochen) (n= 30 von 31)	Wirksamkeit	80,46 (16,10)
	Anwenderfreundlichkeit	59,81 (21,62)
	Gesamtzufriedenheit	87,14 (13,96)
ARC010 ARTEMIS	Wirksamkeit	72,44 (21,97)

Studie	Dimension	Mittelwert (SD)
(n= 114 von 132)	Anwenderfreundlichkeit	61,55 (19,23)
	Gesamtzufriedenheit	78,18 (22,85)
SD: Standardabweichung C1 / C3A: Relevante Kohorten der ARC004 Studie (Nachfolgestudie von ARC003) mit Dosierung von Palforzia® gemäß Zulassung.		

Zusätzlich zur Frage nach der Zufriedenheit mit der Medikation wurde bei vorzeitigem und regulären Studienaustritt nach der Exit-DBPCFC und Entblindung eine Abschlussumfrage u.a. bezüglich des Interesses an einer Weiterbehandlung und der Wahrscheinlichkeit zur Weiterempfehlung des Studienprodukts durchgeführt.

In beiden Studien ARC003 und ARC010 gaben fast alle befragten Probanden bzw. deren Eltern/Sorgeberechtigte an, das Studienprodukt *meistens* oder *immer* exakt nach Anweisung eingenommen zu haben. Die im Rahmen der Therapie notwendige Klinikaufenthalte empfanden die meisten Probanden sowie deren Eltern/Sorgeberechtigte als *wenig belastend* (s. Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Ergebnisse der Abschlussumfrage: Einnahme des Studienprodukts und Belastung durch Klinikaufenthalte (ITT-Population).

Frage	Bewertung	Eltern: 4 - 17 J.	Proband: 12 - 17 J.
ARC003 PALISADE		n=372	n=134
<i>Einnahme genau nach Anweisung</i>		n= 204	n= 97
	Nie	0 (0 %)	0 (0 %)
	Selten	0 (0 %)	0 (0 %)
	Manchmal	2 (1,0 %)	3 (3,1 %)
	Meistens	60 (29,4 %)	35 (36,1 %)
	Immer	142 (69,6 %)	59 (60,8 %)
<i>Belastung durch die Klinikaufenthalte zur Einnahme der Studienmedikation</i>		n= 204	n= 98
	Extrem belastend	2 (1,0 %)	2 (2,0 %)
	Sehr belastend	13 (6,4 %)	11 (11,2 %)
	Etwas belastend	51 (25,0 %)	26 (26,5 %)
	Wenig belastend	83 (40,7 %)	39 (39,8 %)
	Gar nicht belastend	55 (27,0 %)	20 (20,4 %)
ARC010 ARTEMIS		n=132	n=35
<i>Einnahme genau nach Anweisung</i>		n= 110	n= 26
	Nie	0 (0 %)	0 (0 %)
	Selten	0 (0 %)	0 (0 %)
	Manchmal	6 (5,5 %)	1 (3,8 %)
	Meistens	24 (21,8 %)	4 (15,4 %)
	Immer	80 (72,7 %)	21 (80,8 %)
<i>Belastung durch die Klinikaufenthalte zur Einnahme der Studienmedikation</i>		n= 112	n= 26

Frage	Bewertung	Eltern: 4 - 17 J.	Proband: 12 - 17 J.
	Extrem belastend	1 (<1 %)	2 (7,7 %)
	Sehr belastend	10 (8,9 %)	2 (7,7 %)
	Etwas belastend	25 (22,3 %)	10 (38,5 %)
	Wenig belastend	50 (44,6 %)	6 (23,1 %)
	Gar nicht belastend	26 (23,2 %)	6 (23,1 %)

In beiden Studien ARC003 und ARC010 gab ein Großteil der befragten Eltern/Sorgeberechtigten der Probanden an, dass sie *extrem interessiert* an einer Weiterbehandlung mit dem Studienprodukt seien und es *extrem wahrscheinlich* sei, dass sie das Studienprodukt weiterempfehlen würden. Auch von den Probanden selbst wurde die Behandlung mit Palforzia® überwiegend positiv bewertet. Diese waren an einer Weiterbehandlung meist *sehr* oder *moderat interessiert* und gaben an, Palforzia® im Durchschnitt *sehr wahrscheinlich* weiterzuempfehlen (s. Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Ergebnisse der Abschlussumfrage: Interesse an Weiterbehandlung und Wahrscheinlichkeit zur Weiterempfehlung (ITT-Population).

Frage	Bewertung	Eltern: 4 - 17 J.	Proband: 12 - 17 J.
ARC003 PALISADE		n=372	n=134
<i>Interesse an Weiterbehandlung</i>		n= 204	n= 99
	Extrem interessiert	134 (65,7 %)	29 (29,3 %)
	Sehr interessiert	38 (18,6 %)	30 (30,3 %)
	Moderat interessiert	18 (8,8 %)	25 (25,3 %)
	Etwas interessiert	9 (4,4 %)	12 (12,1 %)
	Gar nicht interessiert	5 (2,5 %)	3 (3,0 %)
<i>Wahrscheinlichkeit zur Weiterempfehlung</i>		n= 204	
	Extrem wahrscheinlich	151 (74,0 %)	35 (35,7 %)
	Sehr wahrscheinlich	41 (20,1 %)	37 (37,8 %)
	Etwas wahrscheinlich	10 (4,9 %)	18 (18,4 %)
	Wenig wahrscheinlich	2 (1,0 %)	6 (6,1 %)
	Gar nicht wahrscheinlich	0 (0 %)	2 (2,0 %)
ARC010 ARTEMIS		n=132	n=35
<i>Interesse an Weiterbehandlung</i>		n= 110	n= 26
	Extrem interessiert	85 (75,5 %)	7 (26,9 %)
	Sehr interessiert	15 (13,6 %)	8 (30,8 %)
	Moderat interessiert	7 (6,4 %)	5 (19,2 %)
	Etwas interessiert	0 (0 %)	2 (7,7 %)
	Gar nicht interessiert	5 (4,5 %)	4 (15,4 %)
<i>Wahrscheinlichkeit zur Weiterempfehlung</i>		n= 110	n= 26
	Extrem wahrscheinlich	74 (67,3 %)	10 (38,5 %)
	Sehr wahrscheinlich	28 (25,5 %)	7 (26,9 %)
	Etwas wahrscheinlich	7 (6,4 %)	2 (7,7 %)
	Wenig wahrscheinlich	1 (<1 %)	7 (26,9 %)
	Gar nicht wahrscheinlich	0 (0 %)	0 (0 %)

Abschließend wurden die Probanden und deren Eltern/Sorgeberechtigte um eine Gesamtabwägung der Vor- und Nachteile des Studienprodukts gebeten. In beiden Studien ARC003 und ARC010 empfanden fast alle befragten Eltern/Sorgeberechtigten der Probanden das Verhältnis der Vor- und Nachteile des Studienprodukts als *positiv* oder *extrem positiv*. Der Großteil der Probanden kam ebenfalls zu einer *positiven* Einschätzung (s. Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Ergebnisse der Abschlussumfrage: Allgemeine Einschätzung der Vor- und Nachteile des Studienprodukts (ITT-Population).

Frage	Bewertung	Eltern: 4 - 17 J.	Proband: 12 - 17 J.
ARC003 PALISADE		n=372	n=134
<i>Vor- & Nachteile des Studienprodukts</i>		n= 204	n= 98
	Extrem positiv	88 (43,1 %)	16 (16,3 %)
	Positiv	106 (52,0 %)	63 (64,3 %)
	Leicht positiv	8 (3,9 %)	13 (13,3 %)
	Neutral	2 (1,0 %)	5 (5,1 %)
	Leicht negativ	0 (0 %)	1 (1,0 %)
	Negativ	0 (0 %)	0 (0 %)
	Extrem negativ	0 (0 %)	0 (0 %)
ARC010 ARTEMIS		n=132	n=35
<i>Vor- & Nachteile des Studienprodukts</i>		n= 110	n= 26
	Extrem positiv	45 (40,9 %)	2 (7,7 %)
	Positiv	55 (50 %)	13 (50 %)
	Leicht positiv	2 (1,8 %)	3 (11,5 %)
	Neutral	2 (1,8 %)	5 (19,2 %)
	Leicht negativ	2 (1,8 %)	1 (3,8 %)
	Negativ	3 (2,7 %)	2 (7,7 %)
	Extrem negativ	1 (< 1 %)	0 (0 %)

Patienten und Sorgeberechtigten in den für den deutschen Versorgungskontext relevanten Studien ARC003, ARC004 und ARC010 wiesen eine hohe Behandlungszufriedenheit auf und eine Mehrzahl der Studienteilnehmer (Patienten & Eltern/Sorgeberechtigte) würden Palforzia® weiterempfehlen. Daraus lässt sich schließen, dass der vom Patienten empfundene Nutzen von Palforzia® das erhöhte Risiko erwarteter behandlungsbedingter allergischer Reaktionen deutlich überwiegt.

Fazit

Die Erdnussallergie ist eine schwere chronische Erkrankung, deren gegenwärtiges 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 allergische Reaktion zu erleiden, in Zusammenhang mit den notwendigen Einschränkungen im alltäglichen Leben führt zu Stress, Angstzuständen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. 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 sichtbar vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss im Alltag schützt, wird durch den Markteintritt von Palforzia® erfolgreich adressiert. Die Behandlung mit Palforzia® ist wirkungsvoll, weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf und wird von den behandelten Patienten sowie ihren Sorgeberechtigten in überwiegendem Maße befürwortet. 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Hintergrund

Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie liegen für Deutschland nur in sehr begrenztem Umfang und Qualität vor.

Erdnussallergie wird nicht durch einen spezifischen ICD-10-Code eindeutig abgebildet, sondern lediglich als Code T78.4 (*Allergie, nicht näher bezeichnet*) oder T78.1 (*Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert*) erfasst (siehe 3.2.1 Abschnitt **ICD-10-Klassifikation**).

Die ICD-10-Klassifikation häufiger bzw. charakteristischer Symptome wie beispielsweise T78.0 (*Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit*) erlaubt ebenfalls keine systematische Erhebung der Häufigkeit der Erdnussallergie.

Lediglich im Anaphylaxie-Register (<https://www.anaphylaxie.net/de/>) unter Leitung von Prof. Dr. Margitta Worm werden anaphylaktische Reaktionen auf Erdnuss erfasst. Dieses Register wurde 2006 im deutschsprachigen Raum initialisiert, um anaphylaktische Reaktionen zentral zu erfassen. Für die gemeldeten Fälle werden Daten über Auslöser, Komorbiditäten, Kofaktoren und die eingesetzte Behandlung erfasst. Die Erfassung geschieht allerdings auf freiwilliger Basis durch behandelnde Ärzte, d.h. eine Meldung einer anaphylaktischen Reaktion eines Patienten an das Anaphylaxie-Register ist nicht verpflichtend und wird nur von freiwillig teilnehmenden Ärzten durchgeführt. Daher erlaubt das Anaphylaxie-Register lediglich

qualitative, höchstens semi-quantitative Evaluierungen von anaphylaktischen Reaktionen. Als Limitation des Anaphylaxie-Registers ist darüber hinaus zu erwähnen, dass insbesondere milde Reaktionen vermutlich weniger gemeldet werden und daher als unterrepräsentiertes Ereignis womöglich zu einer Verzerrung führen könnten. Gleichzeitig ist zu erwarten, dass Erwachsene die Notaufnahme und Krankenhausaufenthalt, insbesondere bei schweren allergischen Reaktionen, trotz Empfehlung der Leitlinie weniger häufig in Anspruch nehmen als Kinder und daher ebenfalls unterrepräsentiert sein könnten (5).

Im Anaphylaxie-Register wird u.a. die hohe Krankheitslast von Betroffenen in Deutschland deutlich. Erdnussallergie ist der häufigste Auslöser einer Anaphylaxie im Anaphylaxie-Register in Deutschland.

In der Literatur existieren wenige Publikationen, in denen die Epidemiologie von Erdnussallergie systematisch untersucht wird. Grundsätzlich muss hier zunächst die jeweilig verwendete Definition der diagnostizierten Erdnussallergie geklärt und diese von der Definition einer Sensibilisierung abgegrenzt werden. Die Diagnose einer Erdnussallergie liegt grundsätzlich nur dann vor, wenn eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Haut-Pricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper, durch eine Anamnese (oder seltener eine Nahrungsmittelprovokation) eindeutig allergischen Symptomen auf Erdnusskontakt zugeordnet werden kann (4). Die Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie wurden auf Basis dieser Definition für den deutschen Versorgungskontext untersucht. Eine Sensibilisierung allein ist für eine Diagnose nicht ausreichend und führt schnell zu Falschinterpretationen und Überschätzungen der Prävalenz.

Prävalenz

Deutschland

Zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz von Erdnussallergie wurde aufgrund der mangelhaften Datenlage für deutsche Patienten ein Ansatz gewählt, der verschiedene Herangehensweisen miteinbezieht und diese im Anschluss je nach Belastbarkeit unterschiedlich gewichtet, um sich der Realität im deutschen Versorgungskontext bestmöglich zu nähern. Diese Ansätze werden im Folgenden einzeln hinsichtlich Vorgehensweise, Ergebnissen und eventueller Limitationen beschrieben:

- *Literatur & Publikationen:* Literatur zur Prävalenz von Kindern mit leitliniengerecht diagnostizierter Erdnussallergie in Deutschland
- *Meinungsbild klinischer Experten:* Meinungsbild klinischer Experten zur Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland
- *Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie:* Prävalenz einer nachgewiesenen Sensibilisierung auf Erdnuss bei Kindern, in Kombination mit dem Anteil an Kindern, bei denen eine nachgewiesene Sensibilisierung auf Erdnuss durchschnittlich als Allergie bestätigt wird

- *Anteil Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien*: Literatur zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergie bei Kindern mit in Deutschland, sowie der Anteil an Kindern mit Erdnussallergie

Literatur & Publikationen

Zunächst wurden Publikationen, die Aussagen zur Prävalenz einer Sensibilisierung auf Erdnuss sowie Aussagen zur Prävalenz einer Erdnussallergie in Deutschland machen, zusammengestellt (siehe Tabelle 3-5). Eine Sensibilisierung wird dabei durch einen Antikörper- oder einen Pricktest nachgewiesen. Eine Diagnose einer Erdnussallergie kann gemäß Leitlinie nur als Kombination einer nachgewiesenen Sensibilisierung mit einer eindeutigen Symptomvorgeschichte (d.h. durch Anamnese oder seltener durch eine Nahrungsmittelprovokation) erfolgen (4). Basierend auf der in der jeweiligen Studie untersuchten Population sowie den beschriebenen Kriterien der adäquaten Diagnose einer Erdnussallergie, wurden die identifizierten Studien evaluiert (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Übersicht von Studien zur Prävalenz von Sensibilisierung und Allergie gegen Erdnuss in Deutschland.

Referenz		Kriterien	Alter	Prävalenz	Ausreichende Diagnose-Kriterien*?
(6) [(178-180)]	Daten wurden aus einer EU weiten Meta-Analyse aus sekundärer Quelle extrahiert.	Pricktest und Symptomvorgeschichte	Kinder, 0 - 17 Jahre	1,1 %	Ja
(179)	Berliner Populationsstudie	Pricktest	Kinder und Erwachsene	2,4 %	Nein
(181)	Kohorte der MONICA-Studie**	Eigendiagnose	Erwachsene, 25 - 74 Jahre	1,3 %	Nein
		Pricktest	Erwachsene, 25 - 74 Jahre	6,8 %	Nein
(182)	LISA Geburtskohorte	IgE	Kinder, 0 - 6 Jahre	6 Jahre: 5,2 % 2 Jahre: 2,1 %	Nein
(183)	LISApus und GINIplus Geburtskohorte	IgE	Kinder, 0 - 10 Jahre	6 Jahre: 5,5 % 10 Jahre: 9,3 %	Nein
(184)	KIGGS-Studie des RKI	IgE	Kinder, 3 - 17 Jahre	10,9 %	Nein
<p>*Eine Erdnussallergie liegt vor, wenn eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Haut-Pricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper, durch eine Anamnese (oder seltener eine Nahrungsmittelprovokation) eindeutig zu allergischen Symptomen zugeordnet werden kann (4). Eine vorliegende Sensibilisierung allein ist nicht ausreichend.</p> <p>**Die Probanden wurden aus der dritten MONICA-Studie rekrutiert, die in den Jahren 1994 und 1995 in Augsburg durchgeführt wurde (181, 185).</p>					

Basierend auf den wenigen identifizierten Publikationen und unter Einbezug lediglich der Erhebungen, die sich auf leitliniengerechte Diagnosekriterien stützen, lässt sich die Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland mit 1,1 % ableiten (siehe Tabelle 3-5). Diese

Daten basieren allerdings auf Publikationen aus den Jahren 2004 und 2009 zu vorher durchgeführten Studien, wodurch sich eine Unsicherheit hinsichtlich der Aktualität ergibt.

Meinungsbild klinischer Experten

Eine unterstützende Herangehensweise zur Bestimmung bzw. zur Bestätigung der auf Literatur basierenden Prävalenz ist das Meinungsbild von klinischen Experten zur Häufigkeit und Versorgungsrealität in Deutschland. Insbesondere praktizierende Ärzte, die Kinder mit Erdnussallergie in ihren Praxen behandeln, können realitätsnahe Schätzungen abgeben. Aussagen dieser klinischen Experten, etwa von Kinderärzten, Allergologen oder Patientenvertretungen, deuten auf eine Spannweite der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern auf etwa 0,5 - 1 % in Deutschland hin (7, 186). Diese Angaben basieren ihrer Natur entsprechend allerdings auf keinen Daten bzw. durchgeführten Studien, sodass sie mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind.

Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie

Eine Erdnussallergie liegt vor, wenn eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Haut-Pricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper, durch eine Anamnese zur Symptomvorgeschichte (oder seltener eine Nahrungsmittelprovokation) bestätigt werden kann (4).

Auf Basis verschiedener Geburtskohorten (siehe Tabelle 3-5) lassen sich Aussagen zur Prävalenz der Sensibilisierung auf Erdnuss bei deutschen Kindern treffen. Eine Sensibilisierung allein ist für eine gesicherte Diagnose allerdings nicht ausreichend. Eine Studie von Nicolaou et al. schätzt die Prävalenz des tatsächlichen Vorliegens einer Erdnussallergie auf lediglich 22,4 % der Kinder, bei denen vorher eine Sensibilisierung auf Erdnuss nachgewiesen wurde (187). Diese Daten resultieren aus einer Kohorte, in der von 933 Kindern im Alter von 8 Jahren, 110 auf Erdnuss sensibilisiert waren. Mit leitliniengerechten Kriterien wurden diese auf das Vorliegen einer Erdnussallergie überprüft. Daraus ergab sich eine Bestätigungsrate von 22,4 % der auf Erdnuss sensibilisierten Kinder. Auf Basis dieser Annahme lässt sich aus den Daten zur Sensibilisierung deutscher Kinder eine Mutmaßung über das tatsächliche Vorliegen einer Erdnussallergie treffen. In einer deutschen Geburtskohorte entspräche die dadurch ermittelte tatsächliche Prävalenz einer Erdnussallergie bei 6-jährigen Kindern 1,2 % ((183), siehe Tabelle 3-5), in einer KiGGS-Studie würde diese Annahme zu einer Prävalenz von 2,4 % bei 3 - 17-jährigen Kindern führen ((184), siehe Tabelle 3-5). Die mit dieser Herangehensweise ermittelten Prävalenzen sind hinsichtlich ihrer Interpretierbarkeit allerdings mit Vorsicht zu betrachten, da eine derartige kombinatorische Auswertung verschiedener zugrunde liegender Populationen fehleranfällig ist.

Anteil Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien

Eine weitere Herangehensweise zur Ermittlung der Prävalenz von Erdnussallergie bei deutschen Kindern basiert auf dem Anteil der Patienten mit Erdnussallergie an Patienten mit Nahrungsmittelallergien allgemein.

In der Folgerhebung zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergie in Europa der EuroPrevall-Geburtskohorte nahmen 6105 europäische Kinder im Alter von 6 - 10 Jahren teil (188), darunter waren etwa 1000 deutsche Kinder. 1,2 % der Eltern dieser Kinder gaben an, dass ihr Kind von einem Arzt mit einer Erdnussallergie diagnostiziert wurde. Darüber hinaus gaben 5,1 % der Eltern an, dass ihr Kind an irgendeiner von einem Arzt diagnostizierten Nahrungsmittelallergie leide. Daraus lässt sich schätzen, dass etwa 25 % der vorliegenden Nahrungsmittelallergien bei Kindern in Deutschland auf Erdnuss basieren. Diese Angaben stimmen mit Erkenntnissen aus dem Anaphylaxie-Register überein: in etwa 30 % der erfassten anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel in Deutschland ist Erdnuss der Auslöser. Da Erdnuss im Vergleich zu anderen Nahrungsmitteln allerdings eher zu schwereren allergischen Reaktionen führt, ist sie als Auslöser im Anaphylaxie-Register vermutlich überrepräsentiert (2, 65-67).

Die Untersuchung der EuroPrevall Geburtskohorte zu Nahrungsmittelallergien bei europäischen Kindern umfasste Fragebögen und Interviews, sowie den Nachweis einer Sensibilisierung und Provokationstestungen. Es wurde eine Prävalenz von Nahrungsmittelallergien mit einer Marge von 1,4 - 3,8 % für europäische Grundschul Kinder ermittelt (188). Daraus ergäbe sich unter oben genannter Annahme von etwa 25 % ein Anteil von 0,35 - 0,95 % für Erdnussallergie in Europa.

Die Lebenszeitprävalenz von Nahrungsmittelallergien bei deutschen Erwachsenen wurde 2008 - 2011 am Robert-Koch-Institut (RKI) ermittelt und mit 4,7 % angegeben (184). Diese Erhebung bezieht sich auf die Erfragung ärztlicher Diagnosen. Daraus ergäbe sich unter oben genannter Annahme von etwa 25 % ein Anteil von etwa 1,2 % für Erdnussallergie bei deutschen Erwachsenen.

Eine Querschnittsstudie mit deutschen Kindern bis zum 17. Lebensjahr ermittelte zunächst auf der Grundlage von Selbst- und Elternangaben eine Prävalenz der Nahrungsmittelallergie von über 60 %. Im Anschluss daran wurden Verdachtsfälle klinisch überprüft, was eine geschätzte Prävalenz von 2,2 % ergab (178, 188). Daraus ergäbe sich unter oben genannter Annahme von etwa 25 % eine Häufigkeit von Erdnussallergie von etwa 0,55 % für deutsche Kinder.

Die mit dieser Herangehensweise ermittelten Prävalenzen sind hinsichtlich ihrer Interpretierbarkeit allerdings mit einer Unsicherheit behaftet, da von den Nahrungsmittelallergenen die Erdnuss als Auslöser schwererer allergischer Reaktionen überrepräsentiert sein kann und eine derartige kombinatorische Auswertung verschiedener zugrunde liegender Populationen fehleranfällig ist (2, 65-67).

Zusammenfassung

Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie liegen für Deutschland nur in sehr begrenztem Umfang und Qualität vor. Daher wurde verschiedenen Ansätzen gefolgt, um sich der Realität im deutschen Versorgungskontext bestmöglich zu nähern.

Basierend auf der oben aufgeführten begrenzt verfügbaren Literatur zur Häufigkeit von Erdnussallergie in Deutschland wurde zunächst eine Prävalenz von 1,1 % angenommen (s. Tabelle 3-5). Im Vergleich zu den anderen Herangehensweisen wird dieser Wert aufgrund tatsächlich zugrunde liegender Daten für deutsche Patienten als am belastbarsten eingeschätzt (s. Tabelle 3-6). Die Meinung klinischer Experten in Deutschland wird trotz fehlender zugrunde

liegender Daten als realitätsnahe Einschätzung gesehen. Daher wird die oben festgelegte Prävalenz von 1,1 % mit einer Unsicherheitsspannweite, d.h. einer unteren Grenze von 0,5 % versehen (s. Tabelle 3-6). Die beiden weiteren Ansätze zur Bestimmung der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland, das Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie und der Anteil Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien, ergeben aufgrund der bereits beschriebenen Fehleranfälligkeit lediglich einen Anhaltspunkt, der nur in geringem Ausmaß in die Gesamtevaluation einfließt.

Tabelle 3-6: Übersicht der verschiedenen Ansätze zur Ermittlung der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland.

Ansatz	Limitationen	Einschätzung des pU zur Aussagekraft	Angaben zur Prävalenz	Referenzen
Literatur & Publikationen (s. Tabelle 3-5)	Potenziell veraltete Daten	Hinweis	1,1 %	(6) [(178-180)]
Meinungsbild klinischer Experten	Keine zugrunde liegenden Studien	Hinweis	0,5 - 1 %	(7, 186)
Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie	Fehleranfällige Kombination verschiedener Populationen & Studien, teilweise im europäischen Ausland erhoben	Anhaltspunkt	1,2 - 2,4 %	(183, 184, 187)
Anteil Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien		Anhaltspunkt	0,35 - 0,95 % 0,55 %	(178, 188)
Eine detaillierte Beschreibung der Herleitung der Angaben zur Prävalenz findet sich im jeweiligen Textabschnitt.				

Insgesamt lässt sich demnach die Prävalenz für Erdnussallergie mit 0,5 - 1,1 % für Kinder in Deutschland schätzen. Daraus ergibt sich bei 10,6 Millionen Kindern zwischen 4 und 17 Jahren eine absolute Zahl von 53.000 - 116.600 Kindern mit Erdnussallergie in Deutschland (189).

Diese Spannweite beinhaltet eine hohe Unsicherheit, da sie auf den nur limitiert verfügbaren deutschen Daten und der Sicht klinischer Experten beruht. Im Vergleich zum europäischen Durchschnitt (~1,6 %, (6)) schätzt dieser Ansatz die Prävalenz für Erdnussallergie bei Kindern als leicht niedriger in Deutschland ein (siehe folgender Abschnitt).

Internationaler Vergleich

Aufgrund der nur begrenzt vorliegenden Daten zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz von Erdnussallergie in Deutschland, wird im Folgenden kurz auf den internationalen Vergleich eingegangen, um eventuelle Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext zu ermöglichen.

Europa

Für die Einschätzung der Prävalenz von Lebensmittelallergien wurde in Europa kürzlich eine systematische Meta-Analyse durchgeführt (6). Hinsichtlich des Studiendesigns wurden Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien,

Querschnittsstudien und Routineuntersuchungen im Gesundheitswesen zwischen Januar 2000 und September 2012 eingeschlossen, wohingegen Übersichts- und Diskussionspapiere, Leitartikel, Fallstudien und Fallreihen, Tierstudien und alle randomisierten kontrollierten Studien ausgeschlossen wurden. Von den 42 Studien, die in die Meta-Analyse einbezogen wurden, untersuchten 29 u.a. die Erdnuss-Allergie. Für jede spezifische Lebensmittelallergie wurden alle Erhebungsmethoden (Selbstbericht, Pricktest-Sensibilisierung, spezifische IgE-Sensibilisierung und Nahrungsmittelprovokation) zur Messung der Lebensmittelallergie zugelassen, wobei einige Studien mehrere Diagnosemethoden kombinierten. Eine Nahrungsmittelprovokation wurde nur selten durchgeführt. Für Erdnussallergie in Europa betrug die

- selbstberichtete Punktprävalenz 1,7 % (95 % KI 1,5 - 1,8, für 2 - 17 Jahre),
- die Prävalenz der Pricktest-Sensibilisierung 1,7 % (95 % KI 1,6 - 1,9, für 0 - 17 Jahre),
- die Prävalenz der spezifischen IgE-Sensibilisierung 8,6 % (95 % KI 8,2 - 9,0, für 0 - 17 Jahre) und
- die durch Provokation oder klinische Vorgeschichte ermittelte Prävalenz 1,6 % (95 % KI 1,2-1,9, für 2 - 17 Jahre).

In Hinblick auf die Diagnose einer Erdnussallergie, ist eine nachgewiesenen Sensibilisierung zwar erforderlich, jedoch nicht ausreichend. Vor diesem Hintergrund wird auf Basis der beschriebenen Meta-Analyse die Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern in Europa auf 1,6 % geschätzt (6). In den meisten Fällen waren die Schätzungen in den älteren Altersgruppen höher als bei jüngeren Kindern, während die regional geschichteten Schätzungen in Westeuropa meist höher waren als in anderen Regionen.

Mit einer Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern von etwa 1,6 % in Europa, läge Deutschland gemäß der oben ermittelten Spannweite von 0,5 - 1,1 % unter dem Durchschnitt.

USA

In den letzten 20 Jahren hat die Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern in den USA zugenommen: Von 1997 bis 2008 stieg sie um etwa das Dreifache von 0,4 % auf 1,4 % an (190). Dieser steigende Trend hat sich in jüngerer Zeit fortgesetzt: Eine von 2015 bis 2016 durchgeführte Umfrage unter US-Haushalten schätzte die Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern auf 2,2 % (191). Dies wird von einer kürzlich durchgeführten Analyse einer US-Datenbank für Krankenversicherungsansprüche unterstützt, welche ebenfalls eine Prävalenz der Erdnussallergie von 2,2 % bei Personen im Alter von 4 bis 17 Jahren feststellte (192). Wenngleich die in den USA durchgeführte jeweilige Diagnose der Erdnussallergie nicht zwingend gemäß deutschen Leitlinien erfolgt ist, zeigt der Vergleich zu den für Deutschland geschätzten Werten von 0,5 - 1,1 % ein deutlich häufigeres Auftreten von Erdnussallergie bei Kindern in den USA.

Inzidenz

Wie bereits bei der Herleitung der Prävalenz beschrieben liegen epidemiologische Daten für Deutschland nur in sehr begrenztem Umfang und Qualität vor. Es konnte keine Quelle, die eine direkte Aussage über die Inzidenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland erlauben würde, identifiziert werden. Literatur zur Epidemiologie von Erdnussallergie bezieht sich vor allem auf die Prävalenz der Erkrankung sowie die Inzidenz auftretender allergischer Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss (s. Tabelle 3-5).

Um dennoch eine Aussage zur Inzidenz zu treffen, wird im Folgenden die Inzidenz der Erdnussallergie bei deutschen Kindern basierend auf verschiedenen Annahmen und Vereinfachungen in Bezug auf die hergeleitete Prävalenz geschätzt:

- Die Prävalenz von Erdnussallergie beträgt bei Kindern in Deutschland 0,5 - 1,1 %.
- Die Erdnussallergie manifestiert sich meist im Kindesalter (~18 Monate) *und*
- hält bei etwa 80 % der betroffenen Kinder lebenslang an (8, 9, 40, 41).

Unter der Annahme, dass die Erdnussallergie im Kindesalter auftritt, ließe sich die jährliche Inzidenz mittels Quotienten aus Prävalenz (0,5 - 1,1 %) und beobachteten Jahren (18 Jahre) abschätzen. Daraus ergäbe sich 0,03 - 0,06 % als jährliche Inzidenz für Erdnussallergie bei Kindern. Allerdings manifestiert sich die Erdnussallergie meist in sehr jungen Jahren (~18 Monate). Unter der Annahme, dass sich die Krankheit ausschließlich im zweiten Lebensjahr manifestiert und etwa bei 20 % der betroffenen Kinder bis zum Erwachsenenalter wieder verloren geht, ergäbe sich für 2-jährige Kinder eine jährliche Inzidenz von 0,6 - 1,4 % (hier entspricht die Prävalenz 0,5 - 1,1 % = 80 % der Inzidenz). Diese Schätzung liegt im Rahmen verfügbarer Daten aus Europa. In Großbritannien (EuroPrevall-Studie) lag die Inzidenz der Erdnussallergie im Alter von 2 Jahren bei 0,7 % (193).

Diese Annäherungen zur Inzidenz sind allerdings aufgrund der fehlenden zugrunde liegenden Daten potenziell sehr fehleranfällig.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Verfügbarkeit von z.B. Register- und/oder Studiendaten zur Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie in Deutschland ist stark limitiert. Es lassen sich daher keine evidenzbasierten Aussagen zu erwarteten signifikanten Änderungen treffen. Grundsätzlich wird dennoch erwartet, dass sich die Natur der Grunderkrankung als meist lebenslange Erkrankung, die sich oft im Kindesalter manifestiert, nicht ändert (8, 194).

Allerdings ist die Prävalenz der Erdnussallergie im internationalen Vergleich bei Kindern in Großbritannien und in den Vereinigten Staaten in den letzten 2-3 Jahrzehnten um das 2- bis 3-fache gestiegen (11, 191, 195-197). In diesen Ländern kann allerdings angenommen werden, dass der Konsum von Erdnuss, u.a. in Form von Erdnussbutter einen höheren Stellenwert genießt als in der Ernährung der deutschen Bevölkerung. Es lässt sich lediglich mutmaßen, dass die Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie in Deutschland ebenfalls in Zukunft ansteigen

könnten, wenngleich nicht in einem derartigen und wesentlichen Ausmaß. Eine Abnahme ist nicht zu erwarten. Damit werden die Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie in Deutschland für die nächsten 5 Jahren als stabil erachtet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Palforzia®	49.767 - 110.187	43.885 - 97.163*
* Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der Angaben des GKV-SV berechnet (198)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Um die Epidemiologie von Erdnussallergie, die Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Versorgungsanteile im Gesundheitssystem zu bestimmen und darzustellen, wurde ein Modell erstellt, das eben jene drei Kategorien systematisch nacheinander folgend einbezieht.

Die Epidemiologie beschreibt die Inzidenz und Prävalenz von Kindern mit Erdnussallergie in Deutschland. Die Herleitung erfolgte in Abschnitt 3.2.3. Hier wird in Anbetracht einer

Unsicherheitsspanne von einer Prävalenz von 0,5 - 1,1 % ausgegangen. Damit errechnet sich auf Basis von 10.600.000 Millionen Kindern im Alter von 4 - 17 Jahren eine Population von 53.000 - 116.600 Betroffenen (189).

Im nächsten Schritt wurde gemäß Vorlage des G-BA die Anzahl der Patienten in der GKV bestimmt, für die eine Behandlung mit *Palforzia*[®] in dem Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Diese Zielpopulation ist demnach eine Teilgruppe der Kinder mit Erdnussallergie in Deutschland. Gemäß Indikation sind einige Erkrankungen oder Erkrankungsstadien für die Einnahme von *Palforzia*[®] kontraindiziert, d.h. eine Behandlung kommt für Betroffene nicht in Frage. Sie sind demzufolge nicht Teil der Zielpopulation. Diese sind in der folgenden Tabelle aufgelistet und hinsichtlich verfügbarer Literatur zur Prävalenz in Deutschland beschrieben (s. Tabelle 3-8): Unter Einbezug von Unsicherheit und möglicherweise überlappenden Kontraindikationen ergibt sich eine Spannweite von 5,5 - 6,1 % kontraindizierter Patienten. Damit errechnet sich auf Basis von 53.000 - 116.600 Kindern von 4 - 17 Jahren mit Erdnussallergie eine Population von 49.767 - 110.187 Kindern mit Erdnussallergie, die nicht gemäß Fachinformation für eine Behandlung mit *Palforzia*[®] kontraindiziert und somit für eine Behandlung mit *Palforzia*[®] in Frage kommen (113).

Tabelle 3-8: Kontraindikationen von *Palforzia*[®] gemäß Fachinformation zur Ermittlung der für die Behandlung in Frage kommenden Patienten (Zielpopulation)

Kontraindikation	Prävalenz	Quelle
Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma	3,1 %	Bei deutschen Kindern mit Erdnussallergie beträgt das Asthmarisiko 31 % (84). Bei Asthmatikern liegt der Anteil an schwerem oder unkontrolliertem Asthma bei etwa 10 % (199-201). Dadurch ergibt sich eine Prävalenz von 3,1 %.
Eosinophile Ösophagitis (EoE), bestehend oder anamnestisch, eine andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankung, chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), Dysphagie	2 %	Die Prävalenz von EoE bei Kindern beträgt 0,03 % (202). Die Prävalenz von GERD bei 18 - 29-jährigen Patienten in Deutschland beträgt 2 % (203). Über die Prävalenz bei Kindern liegen keine Angaben vor, wenngleich eine sinkende Tendenz angegeben wird. Aufgrund der hohen Unsicherheit insbesondere bei Patienten mit Erdnussallergie wird konservativ von insgesamt 2 % ausgegangen.
Schwere Mastzellenerkrankung, bestehend oder anamnestisch	1 %	Die Prävalenz von MCAD in Deutschland wird auf 5 - 10 % geschätzt (204-206). Es existieren keine Angaben zu schwerer MCAD in Deutschland. Es wird daher zur Berechnung angenommen, dass 10 % der Fälle von MCAD als schwer eingestuft werden. Dadurch ergibt sich eine Prävalenz von 1 %.
Überempfindlichkeit gegen die Trägerstoffe von <i>Palforzia</i> [®]	n.v.	Die Prävalenz von Überempfindlichkeiten gegen die Trägerstoffe von <i>Palforzia</i> [®] (Mikrokristalline, Cellulose, teilweise vorgelatinierte Maisstärke, kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat) wird als vernachlässigbar angesehen.
Gesamtsumme	5,5 - 6,1 %	Da Erdnussallergiker häufig multimorbide sind und es auch generell zu Überschneidungen der Kontraindikationen

		kommen kann, wird zur weiteren Berechnung angenommen, dass sich 10 % der kontraindizierten Patienten (obere Spanne 6,1 %) überschneiden. Durch Einfluss dieser Unsicherheit ergibt sich eine untere Spanne von 5,5 %.
EoE: eosinophile Ösophagitis; GERD: gastroösophageale Refluxkrankheit; MCAD: Mastzellaktivierungserkrankung; n.v.: nicht verfügbar, wird als vernachlässigbar angesehen		

In Deutschland liegt der Anteil GKV-Patienten bei 88,18 % (Stand: Oktober 2021). Damit errechnet sich auf Basis von 49.767 - 110.187 Kindern zwischen 4 - 17 Jahren mit Erdnussallergie, die nicht gemäß Fachinformation für eine Behandlung mit Palforzia® kontraindiziert sind, eine Zielpopulation von 43.885 - 97.163 GKV-Patienten, die für eine Behandlung mit Palforzia® gemäß Fachinformation in Frage kommen (s. Tabelle 3-9) (113).

Tabelle 3-9: Schrittweise Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß Indikation von Palforzia®

Schritt	Berechnung	Wert / Anzahl	Quelle
1	Anzahl Kinder von 4 - 17 Jahren in Deutschland	10.600.000	Statistisches Bundesamt (189)
2	<i>Epidemiologie:</i> 0,5 - 1,1 % der Kinder in Deutschland haben eine Erdnussallergie.	53.000 - 116.600	Hergeleitet und beschrieben in 3.2.3.
3	5,5 - 6,1 % der Patienten mit Erdnussallergie sind gemäß Fachinformation kontraindiziert.	49.767 - 110.187	Hergeleitet und beschrieben in Tabelle 3-8.
4	88,18 % der Patienten sind GKV-Patienten	43.885 - 97.163	Bundesministerium für Gesundheit (198)

Von der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation lassen sich als letzten Schritt die eigentlichen Versorgungsanteile herleiten. Die Angaben zu den Versorgungsanteilen finden sich in Kapitel 3.3.6.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Palforzia®	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Beträchtlich	43.885 - 97.163

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.5 angegeben) heran.

Die Herleitung des Anteils an GKV-Patienten in der Zielpopulation von 43.885 - 97.163 Kindern ist in Tabelle 3-9 dargestellt. Es ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet keine eindeutig abzugrenzenden Patientengruppen mit einem unterschiedlichen Zusatznutzen. Aufgrund der Besonderheit der vor allem langfristig bedeutsamen Behandlung der Patienten mit den Allergenen, auf die die Betroffenen insbesondere in der frühen Therapiephase potenziell allergisch reagieren können, kann eine individuelle subjektive Abwägung des Nutzen-Risiko Verhältnisses der Probanden Auswirkungen auf die zu erwartende Versorgungsrealität haben. Weitere Ausführungen werden unter 3.3.6 gegeben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs stammen aus Quellen, die in einer orientierenden und systematischen Schlagwortsuche auf Literaturplattformen identifiziert wurden. Es wurden insbesondere Analysen und Aussagen des deutschen Anaphylaxie-Registers, der deutschen AMWF-Leitlinie zu Anaphylaxie, Akuttherapie und Management sowie der deutschen AWMF-Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien mit einbezogen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Die Informationen zur Prävalenz und Inzidenz stammen aus einer orientierenden und systematischen Schlagwortsuche auf Literaturplattformen identifiziert wurden. In Google, PubMed und Google Scholar wurden zielgerichtete Suchen durchgeführt. Die Suchstrategie wurde auf Grundlage der Ergebnisse optimiert, wobei jede Iteration durch Suchbegriffe mit abnehmender Spezifität oder durch solche, die auf offensichtliche Datenlücken abzielen, angepasst wurde. Dabei wurde versucht, gezielt folgende Aspekte zu ermitteln: Typ der Allergie oder Sensibilisierung, Methode der Diagnose, Alter der Population sowie zugrunde liegende Methodik der Datenerhebung. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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.
2. Worm M, Eckermann O, Dolle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. *Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland*. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(21):367-75.
3. 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.

4. 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.
5. Ring J, Beyer K. *Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis*. 2014.
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. Siegmund-Schultze N. *Allergie gegen Erdnüsse: Orale Immuntherapie mildert die Symptome bei Allergenexposition deutlich*. 2019.
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. 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.
11. 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.
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. 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.
17. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. *Food allergy*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17098.
18. 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.
19. 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.
20. Zhao H, Liao X, Kang Y. *Tregs: Where We Are and What Comes Next?* Front Immunol. 2017;8:1578.
21. Pandiyan P, Zhu J. *Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3+ regulatory T cells*. Cytokine. 2015;76(1):13-24.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. *Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children*. Allergy. 2014;70(1):90-8.
26. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. *The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges*. Clin Exp Allergy. 2005;35(3):268-73.
27. Chong KW, Saffari SE, Chan N, Seah R, Tan CH, Goh SH, et al. *Predictive value of peanut skin prick test, specific IgE in peanut-sensitized children in Singapore*. Asia Pac Allergy. 2019;9(3):e21.
28. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. *Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants*. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(4):874-80.
29. Roberts G, Lack G. *Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing*. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(6):1291-6.
30. Wright BL. *Esophageal IgG4 and Eosinophilic Inflammation Correlate in Subjects Undergoing Peanut Oral Immunotherapy*. 2018.
31. 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.
32. Nurmatov U, Dharmi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. *Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2017;72(8):1133-47.
33. Tsai M, Mukai K, Chinthrajah RS, Nadeau KC, Galli SJ. *Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE*. J Allergy Clin Immunol. 2019.
34. Datema MR, Eller E, Zwinderman AH, Poulsen LK, Versteeg SA, van Ree R, et al. *Ratios of specific IgG4 over IgE antibodies do not improve prediction of peanut allergy nor of its severity compared to specific IgE alone*. Clin Exp Allergy. 2019;49(2):216-26.
35. 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.
36. 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.
37. Chan CJ, Richardo T, Lim RLH. *Current Trend in Immunotherapy for Peanut Allergy*. Int Rev Immunol. 2018;37(6):279-90.
38. Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. *The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review*. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(4):347-52.
39. Savage J, Johns CB. *Food allergy: epidemiology and natural history*. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(1):45-59.

40. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. *The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence*. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(1):183-9.
41. Savage J, Sicherer S, Wood R. *The Natural History of Food Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(2):196-203; quiz 4.
42. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. *The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):1172-7.
43. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. *Peanut allergy: recurrence and its management*. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(5):1195-201.
44. Parlamán JP, Oron AP, Uspal NG, DeJong KN, Tieder JS. *Emergency and Hospital Care for Food-Related Anaphylaxis in Children*. Hosp Pediatr. 2016;6(5):269-74.
45. Burks W, Sampson HA, Bannon GA. *Peanut allergens*. Allergy. 1998;53(8):725-30.
46. Sampson HA. *Food allergy - accurately identifying clinical reactivity*. Allergy. 2005;60:19-24.
47. 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.
48. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.
49. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(1):191-3.
50. Palladino C, Breiteneder H. *Peanut allergens*. Mol Immunol. 2018;100:58-70.
51. Mueller GA, Maleki SJ, Pedersen LC. *The molecular basis of peanut allergy*. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14(5):429.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. Moghaddam AE, Hillson WR, Noti M, Gartlan KH, Johnson S, Thomas B, et al. *Dry roasting enhances peanut-induced allergic sensitization across mucosal and cutaneous routes in mice.* J Allergy Clin Immunol. 2014;134(6):1453-6.
61. Filep S, Block DS, Smith BRE, King EM, Commins S, Kulis M, et al. *Specific allergen profiles of peanut foods and diagnostic or therapeutic allergenic products.* J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):626-31 e7.
62. Ramirez DA, Jr., Bahna SL. *Food hypersensitivity by inhalation.* Clin Mol Allergy. 2009;7:4.
63. Pumphrey RS. *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions.* Clin Exp Allergy. 2000;30(8):1144-50.
64. Pumphrey RS, Gowland MH. *Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006.* J Allergy Clin Immunol. 2007;119(4):1018-9.
65. Hourihane JOB, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL, Warner JO. *An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: A randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study.* Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1997;100(5):596-600.
66. Yue D, Ciccolini A, Avilla E, Wasserman S. *Food allergy and anaphylaxis.* J Asthma Allergy. 2018;11:111-20.
67. Gonzalez-Estrada A, Silvers SK, Klein A, Zell K, Wang XF, Lang DM. *Epidemiology of anaphylaxis at a tertiary care center: A report of 730 cases.* Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;118(1):80-5.
68. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. *Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report.* J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1260-74.
69. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003.* J Allergy Clin Immunol. 2004;113(5):832-6.
70. 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.
71. Simons FE. *International consensus on (ICON) anaphylaxis.* 2014.
72. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. *2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(4):389-99.
73. Muraro A, Dubois AE, DunnGalvin A, Hourihane JO, de Jong NW, Meyer R, et al. *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures.* Allergy. 2014;69(7):845-53.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-309.* 2020.
75. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Borres MP, Nilsson C. *Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible.* PLoS One. 2013;8(1):e53465.

76. Niggemann B, Beyer K. *Factors augmenting allergic reactions*. Allergy. 2014;69(12):1582-7.
77. 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.
78. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. *Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome*. Clin Exp Allergy. 2011;41(9):1273-81.
79. Aimmune Therapeutics. *ARC003 Clinical Study Report*. 2015.
80. Aimmune Therapeutics. *ARTEMIS Peanut Allergy In Children*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03201003> [Zugriff am 06102021]. 2017.
81. 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.
82. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. *Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center*. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(3):632-8 e2.
83. Simpson AB, Yousef E, Hossain J. *Association Between Peanut Allergy and Asthma Morbidity*. Jpeds. 2010;156(5):777-81.
84. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. *The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study*. BMC Pediatr. 2016;16:133.
85. 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.
86. Dua S, Garcia MR, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. *Reaction thresholds in peanut-allergic adults and the influence of exercise and sleep deprivation: a randomised controlled trial*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;143(2):AB202.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Versluis A, van Os-Medendorp H, Blom WM, Michelsen-Huisman AD, Castenmiller JJM, Noteborn H, et al. *Potential cofactors in accidental food allergic reactions are frequently present but may not influence severity and occurrence*. Clin Exp Allergy. 2019;49(2):207-15.
91. Shaker M, Greenhawt M. *Peanut allergy: Burden of illness*. Allergy Asthma Proc. 2019;40(5):290-4.
92. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. *Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry*. Allergy. 2018;73(6):1322-30.

93. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. *Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products*. International food risk analysis journal. 2013.
94. Trendelenburg V, Blümchen K, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. *Suboptimal care of peanut allergic children in Germany concerning professional dietary advice and the supply of self-injectable epinephrine*. Clinical and Translational Allergy. 2013;3(3):P38.
95. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, Becares N, Couto-Francisco N, Radulovic S, et al. *Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges*. J Allergy Clin Immunol. 2020.
96. Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, et al. *Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut*. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(1):179-86.
97. Niggemann B, Ahrens F, Beyer K, Eberle P, Eigenmann P, Friedrichs F, et al. *Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter*. PDA 2009;12.
98. Sharma V, Jobrack J, Cerenzia W, Tilles S, Ryan R, Sih-Meynier R, et al. *A study to assess current approaches of allergists in European countries diagnosing and managing children and adolescents with peanut allergy*. PLoS One. 2020;15(12):e0241648.
99. Koplin JJ, Perrett KP, Sampson HA. *Diagnosing Peanut Allergy with Fewer Oral Food Challenges*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;7(2):375-80.
100. Novartis. *Fachinformation Xolair*. Stand: 24.8.2020.
101. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. *Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection*. Clinical and Experimental Allergy,. 2007;37:197-207.
102. Röcker A. *Antikörperblocker- Erdnussallergie per Medikament abschalten- - Spektrum der Wissenschaft*. 2019.
103. FDA. *FDA Drug Safety Communication FDA approves label changes for asthma drug Xolair*. 2014.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. van der Heiden M, Nopp A, Brandstrom J, Carvalho-Queiroz C, Nilsson C, Sverreremark-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.*
110. Riffelmann F. *[Anti IgE therapy (off label use) in severe peanut allergy with recurrent anaphylaxis]*. *Pneumologie*. 2008;62(6):337-9.
 111. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report*. *Nutr Res*. 2011;31(1):61-75.
 112. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. *Food allergy: a practice parameter update-2014*. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-25 e43.
 113. Aimmune Therapeutics. *Fachinformation AR101*. Stand: 23.7.2021.
 114. Grabenhenrich LB, Dolle S, Rueff F, Renaudin JM, Scherer K, Pfohler C, et al. *Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1898-906 e1.
 115. Ramesh M, Karagic M. *New modalities of allergen immunotherapy*. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(12):2848-63.
 116. 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.
 117. 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.
 118. 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.
 119. 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.
 120. 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.
 121. 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.
 122. Bluemchen K, Eiwegger T. *Oral peanut immunotherapy How much is too much? How much is enough?* *Allergy*. 2019;74(2):220-2.
 123. Nachshon L, Goldberg MR, Katz Y, Levy MB, Elizur A. *Long-term outcome of peanut oral immunotherapy-Real-life experience*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):519-26.
 124. Reier-Nilsen T, Michelsen MM, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Mowinckel P, Nygaard UC, et al. *Feasibility of desensitizing children highly allergic to peanut by high-dose oral immunotherapy*. *Allergy*. 2019;74(2):337-48.
 125. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. *EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy*. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
 126. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. *Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):479-91 e10.

127. Soller L, Abrams EM, Carr S, Kapur S, Rex GA, Leo S, et al. *First Real-World Safety Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2759-67 e5.
128. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. *Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective*. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(1):173-81 e8.
129. du Toit G. *Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy*. The New England Journal of Medicine 2015.
130. Pitt TJ, Becker AB, Chan-Yeung M, Chan ES, Watson WTA, Chooniedass R, et al. *Reduced risk of peanut sensitization following exposure through breast-feeding and early peanut introduction*. J Allergy Clin Immunol. 2018;141.
131. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. *Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children*. Pediatrics. 1998;102(1):e6.
132. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Asai Y, Chan E, Cheuk S, et al. *Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy*. Clin Transl Allergy. 2015;5:16.
133. Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, Blom WM, Versluis A, Castenmiller JJM, Noteborn H, et al. *Accidental allergic reactions in food allergy: Causes related to products and patient's management*. Allergy. 2018;73(12):2377-81.
134. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Scientific Advice AR101*. In: EMA/CHMP/SAWP/365148/2017, editor. 2017.
135. Paul-Ehrlich-Institut. *Minutes of PEI Scientific Advice Meeting on CPA*. 2014.
136. Remington BC, Krone T, Koppelman SJ. *Quantitative risk reduction through peanut immunotherapy: Safety benefits of an increased threshold in Europe*. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(7):762-72.
137. Remington BC. *Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods*. 2013.
138. Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. *Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):457-65 e4.
139. FDA Threshold Working Group. *Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten in Food* 2006.
140. Blackman AC, Anagnostou A. *Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy*. Ther Adv Vaccines Immunother. 2019;7:2515135519869763.
141. Dunlop JH, Keet CA. *Goals and motivations of families pursuing oral immunotherapy for food allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):662-3 e18.
142. Lange L. *Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy*. Allergo J Int. 2014;23(7):252-60.
143. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. *The impact of food allergy on the daily activities of children and their families*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(3):415-21.
144. Fong AT, Katelaris CH, Wainstein B. *Bullying and quality of life in children and adolescents with food allergy*. J Paediatr Child Health. 2017;53(7):630-5.
145. Annunziato RA, Rubes M, Ambrose MA, Mullarkey C, Shemesh E, Sicherer SH. *Longitudinal evaluation of food allergy-related bullying*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):639-41.

146. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. *Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL)*. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2020.
147. The European Parliament and the Council of the European Union. *Regulation (EU) No 1169/2011 of the European parliament and of the council*. Official Journal of the European Union. 2011.
148. Blom WM, Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, van Duijn G, de Zeeuw-Brouwer ML, Versluis A, et al. *Accidental food allergy reactions: Products and undeclared ingredients*. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(3):865-75.
149. Zagon J, Dittmer J, Elegbede CF, Papadopoulos A, Braeuning A, Crépet A, et al. *Peanut traces in packaged food products consumed by allergic individuals: Results of the MIRABEL project*. Journal of Food Composition and Analysis. 2015;44:196-204.
150. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. *Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family*. Allergy. 2009;64(3):461-8.
151. Shaker MS, Schwartz J, Ferguson M. *An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life*. Curr Opin Pediatr. 2017;29(4):497-502.
152. Stensgaard A, Bindslev-Jensen C, Nielsen D. *Peanut allergy as a family project: social relations and transitions in adolescence*. J Clin Nurs. 2017;26(21-22):3371-81.
153. Carrard A, Rizzuti D, Sokollik C. *Update on food allergy*. Allergy. 2015;70(12):1511-20.
154. van der Velde JL, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM. *Food allergy and quality of life: what have we learned?* Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13(6):651-61.
155. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. *The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review*. Allergy. 2010;65(8):933-45.
156. Chad L, Ben-Shoshan M, Asai Y, Cherkaoui S, Alizadehfar R, St-Pierre Y, et al. *A majority of parents of children with peanut allergy fear using the epinephrine auto-injector*. Allergy. 2013;68(12):1605-9.
157. Nowak-Wegrzyn A, Hass SL, Donelson SM, Robison D, Cameron A, Etschmaier M, et al. *The Peanut Allergy Burden Study: Impact on the quality of life of patients and caregivers*. World Allergy Organization Journal. 2021;14(2).
158. Knibb RC, Semper H. *Impact of suspected food allergy on emotional distress and family life of parents prior to allergy diagnosis*. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(8):798-803.
159. Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. *Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014;10(1):25.
160. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. *APPEAL (Allergy to Peanuts ImPacting Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;143(2).
161. Epstein Rigbi N, Katz Y, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. *Patient quality of life following induction of oral immunotherapy for food allergy*. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(3):263-8.
162. Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. *Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;7(2):429-36 e2.

163. Reier-Nilsen T, Carlsen KCL, Michelsen MM, Drottning S, Carlsen KH, Zhang C, et al. *Parent and child perception of quality of life in a randomized controlled peanut oral immunotherapy trial*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(6):638-45.
164. 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.
165. European Medicines Agency. *European Medicines Agency decision P/0222/2015*. 2015.
166. European Medicines Agency. *European Medicines Agency decision P/0114/2019*. 2019.
167. Cronin JA, Wisniewski J, Commins SP. *Low Dose Maintenance Peanut Oral Immunotherapy Can Produce Sustained Unresponsiveness*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(2).
168. 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.
169. Kulis MD, Patil SU, Wambre E, Vickery BP. *Immune mechanisms of oral immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):491-8.
170. Wambre E. *A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders*. *Science Translational Medicine*. 2017.
171. 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.
172. Eiwegger T, Anagnostou K, Arasi S, Begin P, Ben-Shoshan M, Beyer K, et al. *Conflicting verdicts on peanut oral immunotherapy from the Institute for Clinical and Economic Review and US Food and Drug Administration Advisory Committee: Where do we go from here?* *J Allergy Clin Immunol*. 2019.
173. Brown KR, Baker J, Vereda A, Beyer K, Burks AW, du Toit G, et al. *Safety of Peanut (Arachis hypogaea) Allergen Powder-dnfp in Children and Teenagers With Peanut Allergy: A Pooled Summary of Five Phase 3 Trials*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021.
174. Eiwegger T, Anagnostou K, Arasi S, Begin P, Ben-Shoshan M, Beyer K, et al. *ICER report for peanut OIT comes up short*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):430-2.
175. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. *Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications*. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:36.
176. Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. *Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers*. *Value Health*. 2005;8 Suppl 1:S9-S24.
177. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. *Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease*. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12.
178. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. *Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents*. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1534-41.

179. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. *Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study*. Allergy. 2004;59:338-45.
180. Soost S, Leynaert B, Almqvist C, Edenharter G, Zuberbier T, Worm M. *Risk factors of adverse reactions to food in German adults*. Clin Exp Allergy. 2009;39(7):1036-44.
181. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. *Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy*. Allergy. 2001;56:1172-9.
182. Schnabel E, Sausenthaler S, Schaaf B, Schafer T, Lehmann I, Behrendt H, et al. *Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study*. Clin Exp Allergy. 2010;40(3):450-7.
183. Bruske I, Standl M, Weidinger S, Klumper C, Hoffmann B, Schaaf B, et al. *Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany--results from the German LISApplus and GINIpplus Birth Cohort Studies*. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(1):36-42.
184. Bergmann K-C, Heinrich J, Niemann H. *Aktueller Stand zur Verbreitung von Allergien in Deutschland - Positionspapier der Kommission Umweltmedizin am Robert Koch-Institut*. Allergo J Int. 2016;25(6).
185. Böthig S. *WHO MONICA Project: objectives and design*. International journal of epidemiology. 1989;18(3 Suppl 1):S29-37.
186. BEA SzBvE. *Erdnussallergie 2020* [cited 2020]. <https://www.bea-stiftung.com/BEA/Erdnussallergie.html>, abgerufen am 04.06.2020.
187. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. *Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics*. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(1):191-7 e1-13.
188. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yurek S, Reich A, Fiandor A, et al. *Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries - the EuroPrevall-iFAAM birth cohort*. Allergy. 2020.
189. Statistisches Bundesamt D. *Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland*. 2021.
190. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. *US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up*. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1322-6.
191. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Blumenstock JA, Jiang J, Davis MM, et al. *The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States*. Pediatrics. 2018;142.
192. Lieberman J, Sublett J, Ali Y, Haselkorn T, Damle V, Chidambaram A, et al. *Increased Incidence and Prevalence of Peanut Allergy in Children and Adolescents in the United States*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2018;121(5).
193. Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T, et al. *Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study*. Clin Transl Allergy. 2015;6:1.
194. Wood RA. *The natural history of peanut allergy*. Pediatrics. 2003;111:1631-7.
195. Venkataraman D, Erlewyn-Lajeunesse M, Kurukulaaratchy RJ, Potter S, Roberts G, Matthews S, et al. *Prevalence and longitudinal trends of food allergy during childhood and adolescence: Results of the Isle of Wight Birth Cohort study*. Clin Exp Allergy. 2018;48(4):394-402.

196. Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. *The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States*. Pediatrics. 2011;128(1):e9-17.
197. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management*. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):41-58.
198. GKV-Spitzenverband. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung 2021*. https://www.gkv-spitzenverband.de/service/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp [Zugriff am 07.10.2021].
199. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. *Severe asthma: future treatments*. Clin Exp Allergy. 2012;42(5):706-11.
200. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. *Pathophysiology of severe asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(6):1033-42.
201. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. *The prevalence of severe refractory asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902.
202. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. *Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies*. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(1):3-15.
203. Nocon M, Keil T, Willich SN. *Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany--results from a national survey*. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(11):1601-5.
204. Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M, Molderings GJ. *Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease--a guide to diagnosis and therapeutic options*. Ann Med. 2016;48(3):190-201.
205. Haenisch B, Nothen MM, Molderings GJ. *Systemic mast cell activation disease: the role of molecular genetic alterations in pathogenesis, heritability and diagnostics*. Immunology. 2012;137(3):197-205.
206. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nothen MM. *Familial occurrence of systemic mast cell activation disease*. PLoS One. 2013;8(9):e76241.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-11 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palforzia®	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Kontinuierlich ^a	1. Jahr: 365	1
			Ab 2. Jahr: 365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Nicht zutreffend.		
a: Die tägliche Behandlung mit Palforzia® unterscheidet sich in drei aufeinanderfolgende Phasen: initiale Aufdosierung, die Dosissteigerung und Erhaltungstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Palforzia®

Gemäß Fachinformation ist Palforzia® als Behandlung von Patienten im Alter 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert (1). Palforzia® ist außerdem zur Aufrechthaltung der Wirksamkeit bei Patienten mit Erdnussallergie indiziert, die während der Therapie 18 Jahre alt werden. Die Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.

Das standardisierte Dosierungsschema von Palforzia® besteht aus drei aufeinanderfolgenden Phasen einschließlich einer initialen Aufdosierung gefolgt von einer Dosissteigerung und schließlich einer Erhaltungstherapie.

Die initiale Aufdosierung erfolgt innerhalb eines Tages. Palforzia® wird in ansteigenden Mengen von 0,5 mg bis 6 mg mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 20 bis 30 Minuten zwischen den Dosen verabreicht. Dabei darf keine Dosisstufe ausgelassen werden. Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie für die Entlassung geeignet sind. Die initiale Aufdosierung wird unter ärztlicher Aufsicht in einer Gesundheitseinrichtung, mit der Möglichkeit potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandeln zu können, verabreicht.

Anschließend erfolgt die Dosissteigerung, falls möglich am Tag nach der initialen Aufdosierung beginnend. Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung gegeben, in der potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können. Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können.

Wenn Patienten die erste Dosis einer erhöhten Dosisstufe tolerieren, können sie die Anwendung mit dieser Dosisstufe zu Hause fortsetzen. Alle Dosisstufen müssen in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht werden, sofern sie vertragen werden. Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden. Die Patienten dürfen die Dosissteigerung nicht schneller als in der Fachinformation dargestellt durchlaufen. Die Dosissteigerung besteht aus 11 Dosisstufen, die in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht werden.

Nach Abschluss aller Dosen der Dosissteigerungsphase, folgt die Erhaltungsdosis von Palforzia® 300 mg täglich. Um die Verträglichkeit und die klinische Wirksamkeit von Palforzia® aufrecht zu erhalten, ist eine tägliche Erhaltungsdosis notwendig. Derzeit liegen Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 24-monatige Behandlung mit Palforzia® vor.

Für jede Dosis muss das Pulver mit einer altersgemäßen cremigen/breiigen Nahrung gemischt und oral eingenommen werden. Die gesamte Dosis des Palforzia®-Pulvers sollte dabei auf einige wenige Löffel voll halbfester/cremig/breiiger Nahrungsmittel (z.B. Fruchtmus, Joghurt, Milchreis), gekühlt oder 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. Daher wird für jede Behandlung eine Dauer von 1 Tag angenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Als zVT wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt. Daher können für die zVT weder Behandlungsmodus noch Behandlungsdauer angegeben werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

(siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Palforzia®	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Kontinuierlich ^a	1. Jahr: 365 Tage <ul style="list-style-type: none"> • 1 Tag (initiale Aufdosierung) • 154 Tage (Dosissteigerung) • 210 Tage (Erhaltungstherapie)
			Ab 2. Jahr: 365 Tage (Erhaltungstherapie)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Nicht zutreffend.	
a: Die tägliche Behandlung mit Palforzia® unterscheidet sich in drei aufeinanderfolgende Phasen: initiale Aufdosierung, die Dosissteigerung und Erhaltungstherapie.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palforzia®	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	1. Jahr: 365	<p>Initiale Aufdosierung: 5 Dosisstufen (Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 mg • 1 mg • 1,5 mg • 3 mg • 6 mg <p>Dosissteigerung: (Tag 2 bis Tag 154; jede Dosisstufe wird 2 Wochen lang verabreicht)^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis 1: 3 mg • Dosis 2: 6 mg • Dosis 3: 12 mg • Dosis 4: 20 mg • Dosis 5: 40 mg • Dosis 6: 80 mg • Dosis 7: 120 mg • Dosis 8: 160 mg • Dosis 9: 200 mg • Dosis 10: 240 mg • Dosis 11: 300 mg 	<p>Initiale Aufdosierung: 5 Dosisstufen: 12 mg</p> <p>Verbrauch= 12 mg</p> <p>Dosissteigerung^a:</p> <p>Dosis 1: 3 mg 14x = 42 mg</p> <p>Dosis 2: 6 mg 14x = 84 mg</p> <p>Dosis 3: 12 mg 14x = 168 mg</p> <p>Dosis 4: 20 mg 14x = 280 mg</p> <p>Dosis 5: 40 mg 14x = 560 mg</p> <p>Dosis 6: 80 mg 14x = 1.120 mg</p> <p>Dosis 7: 120 mg 14x = 1.680 mg</p> <p>Dosis 8: 160 mg 14x = 2.240 mg</p> <p>Dosis 9: 200 mg</p>

				14x = 2.800 mg Dosis 10: 240 mg 14x = 3.360 mg Dosis 11: 300 mg 14x = 4.200 mg Verbrauch = 16.534 mg Erhaltungstherapie: 300 mg x 210 = 63.000 mg Verbrauch = 63.000 mg Gesamtverbrauch = 79.546 mg
		Ab 2. Jahr: 365	Erhaltungstherapie: 300 mg	Erhaltungstherapie: 300 mg x 365 = 109.500 mg Gesamtverbrauch = 109.500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Nicht zutreffend.		
a: Laut Fachinformation sollen alle Dosisstufen in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht werden, sofern sie vertragen werden. Die Dosissteigerungspackungen enthalten jeweils 16 Dosen (Stufe 1 – 10) bzw. 15 Dosen (Stufe 11), falls kurze Verlängerungen der Dosisstufe aus praktischen Gründen des Patientenmanagements (z.B. Wochenende) notwendig sein sollten.				

Palforzia®

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient für Palforzia® basiert auf den Angaben in der Fachinformation. Da jede Behandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen wird, entspricht die Anzahl an Behandlungstage der Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Wie zuvor beschrieben, setzt sich im ersten Jahr die Behandlung mit Palforzia® aus der initialen Aufdosierung, der Dosissteigerung und der Erhaltungstherapie zusammen.

Die initiale Aufdosierung wird an einem Tag mit aufsteigenden Konzentrationen von Palforzia® (Tabelle 3-14) durchgeführt. Daher ergibt sich für die initiale Aufdosierung im ersten Behandlungsjahr ein Jahresverbrauch von insgesamt 12 mg.

Tabelle 3-14: Palforzia® für die initiale Aufdosierung

Dosis	Kapseldarreichung pro Dosis
0,5 mg	1 x 0,5 mg Kapsel
1 mg	1 x 1 mg Kapsel
1,5 mg	1 x 0,5 mg Kapsel + 1 x 1 mg Kapsel
3 mg	3 x 1 mg Kapsel
6 mg	6 x 1 mg Kapsel
<u>Insgesamt:</u> 12 mg	

In der Dosissteigerung mit progredienter Dosiserhöhung in 11 Dosisstufen wie in Tabelle 3-15 dargestellt, wird jeweils für 2 Wochen lang täglich die Dosis der entsprechenden Stufe eingenommen. Die Dosissteigerung erstreckt sich über 154 Tage. In der Dosissteigerung werden 16.534 mg Palforzia® verabreicht.

Tabelle 3-15: Palforzia® Dosis für die Dosissteigerung

Dosisstufe	Tagesdosis	Darreichung der Dosis
1	3 mg	3 x 1 mg Kapseln
2	6 mg	6 x 1 mg Kapseln
3	12 mg	2 x 1 mg Kapseln 1 x 10 mg Kapsel
4	20 mg	1 x 20 mg Kapsel
5	40 mg	2 x 20 mg Kapseln
6	80 mg	4 x 20 mg Kapseln
7	120 mg	1 x 20 mg Kapsel 1 x 100 mg Kapsel
8	160 mg	3 x 20 mg Kapseln 1 x 100 mg Kapsel
9	200 mg	2 x 100 mg Kapseln
10	240 mg	2 x 20 mg Kapseln 2 x 100 mg Kapseln
11	300 mg	1 x 300 mg Beutel
Insgesamt	16.534 mg	

In der Erhaltungstherapie nehmen die Patienten 300 mg Palforzia® täglich ein. Im ersten Jahr nach Aufdosierung und Dosissteigerung erstreckt sich die Erhaltungstherapie auf 210 Tage. Damit ergibt sich ein Jahresverbrauch an Erhaltungsdosen von 63.000 mg. Daher beträgt der Gesamt-Jahresverbrauch von Palforzia® im ersten Jahr pro Patient 79.546 mg.

Ab dem 2. Jahr werden die Patienten täglich mit 300 mg Palforzia® Erhaltungsdosis behandelt. Daraus ergibt sich ein Gesamt-Jahresverbrauch von 109.500 mg.

Tabelle 3-16: Tagesdosis von Palforzia® für die Erhaltungstherapie

Darreichung der Dosis	Tagesdosis
1 x 300 mg Beutel	300 mg
Insgesamt	
1. Jahr	63.000 mg
2. Jahr	109.500 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Als zVT wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt. Daher können für die zVT weder Behandlungsmodus noch Verbrauch angegeben werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu diesem Abschnitt wurden der entsprechenden Fachinformation von Palforzia® entnommen (1).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer

nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Palforzia®	<u>Packung zur initialen Aufdosierung:</u> 2 Kapseln à 0,5 mg, 11 Kapseln à 1 mg (entspricht 5 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 26,63 €	23,92 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	<u>Packungen zur Dosissteigerung:</u> Stufe 1 (3 mg): 48 Kapseln à 1 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 2 (6 mg): 96 Kapseln à 1 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 3 (12 mg): 32 Kapseln à 1 mg, 16 Kapseln à 10 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 4 (20 mg): 16 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 5 (40 mg): 32 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)

	Stufe 6 (80 mg): 64 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 7 (120 mg): 16 Kapseln à 10 mg, 16 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 8 (160 mg): 48 Kapseln à 20 mg, 16 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 9 (200 mg): 32 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 10 (240 mg): 32 Kapseln à 20 mg, 32 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 11 (300 mg): 15 Beutel à 300 mg (entspricht 15 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 240,56 €	225,63 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	<u>Packung zur Erhaltungstherapie:</u> 30 Beutel à 300 mg (entspricht 30 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 503,82 €	473,86 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 1,77 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Packungsinhalten in Tabelle 3-17 sind der Fachinformation von Palforzia® entnommen (1).

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021) entnommen. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für die Packung zur initialen Aufdosierung von Palforzia® 26,63 Euro, für die Packungen der Dosissteigerung jeweils 240,56 Euro und die Packung der Erhaltungstherapie 503,82 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (Aufdosierung: 0,94 Euro; Dosissteigerung: 13,16 Euro; Erhaltung: 28,19 Euro) ergeben sich für Palforzia® Packung zur initialen Aufdosierung Kosten von 23,92 Euro, für die Dosissteigerung je Dosisstufe Kosten von 225,63 Euro und für die Erhaltung Kosten von 473,86 Euro (Tabelle 3-17).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Als zVT wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt. Daher können für die zVT keine Kosten angegeben werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palforzia®	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Adrenalin zur Selbstinjektion	1	1
		Verabreichung unter ärztlicher Aufsicht	1. Jahr: 5x initiale Aufdosierung 11x Dosissteigerung (erste Dosis jeder neuen Stufe) 2. Jahr: -	16
		Überwachung und Beobachtung nach Verabreichung	1. Jahr: 5x initiale Aufdosierung 11x Dosissteigerung (erste Dosis jeder neuen Stufe) 2. Jahr:-	16
		Schulung über Symptome	Einmalig vor Beginn der Therapie	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Nicht zutreffend.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-18 sind der Fachinformation von Palforzia® entnommen (1).

Demnach muss allen Patienten, die eine Behandlung mit Palforzia® erhalten, Adrenalin zur Selbstinjektion verordnet werden.

Die Behandlung in der initialen Aufdosierung sowie die Verabreichung der ersten Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe erfolgt unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung (ambulant oder stationär). In der initialen Aufdosierung werden 5 Dosen verabreicht. Die Dosissteigerung unterteilt sich in 11 Dosisstufen. In der Erhaltungstherapie kann die Behandlung zu Hause durchgeführt werden.

Nach Verabreichung von Palforzia® sollen die Patienten beobachtet werden. Zwischen allen Dosen in der initialen Aufdosierung sollen die Patienten 20 bis 30 Minuten beobachtet werden. Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden. Ebenfalls nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden.

Vor Beginn der Therapie mit Palforzia® müssen Patienten, Angehörige und/oder Betreuende geschult werden, wie sie Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion erkennen und das Adrenalin zur Selbstinjektion richtig angewendet wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Emerade 150 / 300 / 500 Mikrogramm (2 Stück pro Packung) Injektionslösung in einem Fertigpen (Adrenalin zur Selbstinjektion)	139,69 € ^a
Für die orale Immuntherapie sind im EBM bisher keine GOP für Allergen-Applikation, Nachbeobachtung und Überwachung vorhanden. Die Verabreichung und Beobachtung sind in den unten hilfsweise angegebenen GOP teilweise abgedeckt, die obligaten Leistungsinhalte stimmen aber nicht überein (s. Abschnitt 3.5).	
Initiale Aufdosierung (GOP nicht vorhanden)	
Allergen-Applikation oral in 5 Einzelschritten mit 20-30 Minuten Beobachtungszeit zwischen den einzelnen Schritten: 100-150 Minuten Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden.	
Überwachung des Patienten nach der letzten Stufe: 60 Minuten	

<p>Das Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert sind, verabreicht werden.</p> <p>Die initiale Aufdosierung ist in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist.</p> <p>(Bereitstellung von Praxisteam, Räumlichkeiten, Notfall-Einheit und sonstiger, über Gemeinkosten umzulegender Leistungen)</p>	
Dosissteigerung (GOP nicht vorhanden)	
Allergen-Applikation oral in der jeweils nächsthöheren Dosierung mit jeweils 60 Minuten Nachbeobachtungszeit	
<p>Das Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert sind, verabreicht werden.</p> <p>Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe ist in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist.</p> <p>(Bereitstellung von Praxisteam, Räumlichkeiten, Notfall-Einheit und sonstiger, über Gemeinkosten umzulegender Leistungen).</p>	
Schulung des Patienten/Aufklärung (GOP nicht vorhanden)	
Die Patienten müssen geschult werden, um die Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen zu erkennen und auf schwere Nebenwirkungen korrekt reagieren zu können.	
Geschätzte Kosten gesamt	540,00 € ^b
EBM-Ziffern (hilfsweise dargestellt)	
<p>GOP 01510: Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden</p> <p><u>Obligater Leistungsinhalt:</u> Beobachtung und Betreuung eines Kranken mit konsumierender Erkrankung (fortgeschrittenes Malignom, HIV-Erkrankung im Stadium AIDS) in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV unter parenteraler intravasaler Behandlung mittels</p>	49,28 €

<p>Kathetersystem</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern und/oder Alglucosidase alfa bei Morbus Pompe und/oder nach subkutaner Injektion von Trastuzumab</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung eines kachektischen Patienten mit konsumierender Erkrankung während enteraler Ernährung über eine Magensonde oder Gastrostomie (PEG) in einer Praxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung einer Patientin, bei der ein i.v.-Zugang angelegt ist, am Tag der Follikelpunktion zur intendierten Eizellentnahme, entsprechend der Gebührenordnungspositionen 08537 oder 08637</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung eines Patienten nach einer Punktion an Niere, Leber, Milz oder Pankreas</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter intravenöser Infusionstherapie mit hochdosierten Immunglobulinen (IVIg) zur Behandlung von Patienten mit neurologischen Autoimmunerkrankungen (multifokale motorische Neuropathie und chronisch inflammatorische Polyneuropathie)</p>	
--	--

<p>GOP 01511</p> <p>Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung Dauer mehr als 4 Stunden</p> <p><u>Obligater Leistungsinhalt:</u></p> <p>Beobachtung und Betreuung eines Kranken mit konsumierender Erkrankung (fortgeschrittenes Malignom, HIV-Erkrankung im Stadium AIDS) in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV unter parenteraler intravasaler Behandlung mittels Kathetersystem</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern und/oder Alglucosidase alfa bei Morbus Pompe und/oder nach subkutaner Injektion von Trastuzumab</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung eines kachektischen Patienten mit konsumierender Erkrankung während enteraler Ernährung über eine Magensonde oder Gastrostomie (PEG) in einer Praxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung einer Patientin, bei der ein i.v.-Zugang angelegt ist, am Tag der Follikelpunktion zur intendierten Eizellentnahme, entsprechend der</p>	<p>97,00 €</p>

<p>Gebührenordnungspositionen 08537 oder 08637</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung eines Patienten nach einer Punktion an Niere, Leber, Milz oder Pankreas</p> <p>und/oder</p> <p>Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter intravenöser Infusionstherapie mit hochdosierten Immunglobulinen (IVIg) zur Behandlung von Patienten mit neurologischen Autoimmunerkrankungen (multifokale motorische Neuropathie und chronisch inflammatorische Polyneuropathie).</p>	
<p>GOP 01514</p> <p>Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken bei der Gabe von Velmanase alfa oder Sebelipase alfa</p> <p><u>Obligater Leistungsinhalt:</u></p> <p>Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Velmanase alfa oder Sebelipase alfa, Dauer mehr als 2 Stunden</p>	49,28 €
<p>GOP 30100</p> <p>Spezifische allergologische Anamnese und/oder Beratung</p> <p><u>Obligater Leistungsinhalt:</u></p> <p>Persönlicher Arzt-Patienten-Kontakt, Durchführung einer spezifischen allergologischen Anamnese</p> <p>und/oder</p> <p>Beratung und Befundbesprechung nach Vorliegen der Ergebnisse der Allergietestung.</p> <p><u>Abrechnungsbestimmung:</u></p> <p>je vollendete 5 Minuten.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Gebührenordnungsposition 30100 ist höchstens viermal im Krankheitsfall berechnungsfähig.</p>	7,23 €
<p>GOP 30123</p>	15,91 €

<p>Oraler Provokationstest <u>Obligater Leistungsinhalt</u> Oraler Provokationstest in mindestens 2 Stufen (Leerwert oder Trägersubstanz, Allergen) zur Ermittlung von allergischen oder pseudoallergischen Reaktionen auf nutritive Allergene oder Arzneimittel, Vorhaltung notfallmedizinischer Versorgung, Mindestens 2 Stunden Nachbeobachtung</p>	
<p>GOP 30130 Hyposensibilisierungsbehandlung <u>Obligater Leistungsinhalt:</u> Hyposensibilisierungsbehandlung (Desensibilisierung) durch subkutane Allergeninjektion, Nachbeobachtung von mindestens 30 Minuten Dauer; <u>Anmerkung:</u> Voraussetzung für die Berechnung der Gebührenordnungsposition 30130 ist die Erfüllung der notwendigen sachlichen und personellen Bedingungen für eine gegebenenfalls erforderliche Schockbehandlung und Intubation.</p>	11,35 €
<p>GOP 30131: Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 30130 für jede weitere Hyposensibilisierungsbehandlung durch Injektion(en) zu unterschiedlichen Zeiten am selben Behandlungstag (zum Beispiel bei Injektion verschiedener nicht mischbarer Allergene oder Cluster- oder Rush-Therapie). <u>Obligater Leistungsinhalt:</u> Hyposensibilisierungsbehandlung (Desensibilisierung) durch subkutane Allergeninjektion(en), Nachbeobachtung von mindestens 30 Minuten Dauer; <u>Abrechnungsbestimmung:</u> je Hyposensibilisierungsbehandlung; <u>Anmerkung:</u> Die Gebührenordnungsposition 30131 ist mit Angabe des jeweiligen Injektionszeitpunkts bis zu viermal am Behandlungstag berechnungsfähig. Die Berechnung der Gebührenordnungsposition 30131 neben der Gebührenordnungsposition 30130 und die mehrmalige Berechnung der Gebührenordnungsposition 30131 setzen jeweils eine Desensibilisierungsbehandlung durch Allergeninjektion(en) mit jeweils mindestens 30minütigem Nachbeobachtungsintervall sowie die</p>	8,90 €

<p>Angabe des jeweiligen Behandlungszeitpunktes auch bei der Gebührenordnungsposition 30130 voraus.</p> <p>Voraussetzung für die Berechnung der Gebührenordnungsposition 30131 ist die Erfüllung der notwendigen, sachlichen und personellen Bedingungen für eine gegebenenfalls erforderliche Schockbehandlung und Intubation</p>	
OPS Codes	
<p>Verabreichung unter Aufsicht.</p> <p>OPS Code noch nicht bekannt; hilfswise wird der OPS 8-030.0 Spezifische allergologische Immuntherapie mit Bienengift oder Wespengift herangezogen.</p>	<p>Prozedur: 8-030.0</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spezifische allergologische Immuntherapie mit Bienengift oder Wespengift
<p>Beobachtung nach Verabreichung.</p> <p>Der OPS Code 8-030.0 setzt die kontinuierliche ärztliche Überwachung in Notfallbereitschaft voraus.</p>	<p>Hauptdiagnose: Z51.6 (92 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desensibilisierung gegenüber Allergenen <p>DRG: Z64D (95 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Andere Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen, Nachbehandl. nach abgeschl. Behandl. oh. Radiojoddiagnostik, oh. inv. kard. Diagn. b. Zustand n. Herz-Tx od. Alter > 17 J., oh. best. Kontak Anlass od. allergologische Provokationstestung bis 2 Belegungstage <p>Bewertungsrelation: 0,313</p> <p>Bundesbasisfallwert: 3.679,62 €</p> <p>Entspricht DRG-Kosten:</p>

	1.151,72 €
^a Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Es wird empfohlen, den Patienten zwei Pens zu verschreiben (2).	
^b Bei diesen Kosten pro Leistung handelt es sich um eine Schätzung von Beträgen für die neu zu ermittelnde GOP (siehe Abschnitt 3.5).	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Patienten, die Palforzia[®] erhalten, muss laut Fachinformation zusätzlich Adrenalin als Selbstinjektion verordnet werden (1). Die Angaben zu den Kosten des Adrenalins als Selbstinjektion (Emerade 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertipen) wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021) entnommen. Dies führt zu einer zusätzlichen GKV-Leistung in Höhe von 139,69 €.

Die Angaben zur ärztlichen Honorierung wurden geschätzt (s. Abschnitt 3.5), hilfsweise wurden GOP aus dem EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2021 dargestellt (3). Für die Verabreichung, Beobachtung und Überwachung in der initialen Aufdosierung und der Verabreichung und Beobachtung der jeweils ersten Dosis der Dosissteigerungen gibt es bislang keine geeignete GOP, genannte GOPs wurden hilfsweise angegeben. Die genannten GOPs decken die notwendigen Leistungen bei Anwendung von Palforzia[®] nur zum Teil ab, eine genaue Beschreibung der notwendigen Leistungen findet sich im Abschnitt 3.5.

Für die Behandlung mit Palforzia[®] liegt aufgrund der Neuheit des Produkts kein spezifischer OPS Code vor. Für die Kostenherleitung der zusätzlichen GKV-Kosten bei stationärer/teilstationärer Durchführung der initialen Aufdosierung sowie der Verabreichung der jeweils ersten Dosis jeder Stufe der Dosissteigerung werden daher hilfsweise bisher verfügbare OPS und DRG-Kodierungen herangezogen. Der OPS 8-030.0 „Spezifische allergologische Immuntherapie mit Bienengift oder Wespengift“ wurde identifiziert und hilfsweise verwendet. Im German Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen, DRG)-Datenbrowser 2019_2020 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (4) wurde unter Eingabe des entsprechenden OPS-Codes die DRG „Z64D Andere Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen, Nachbehandlung nach abgeschlossener Behandlung ohne Radiojoddiagnostik, ohne invasive kard. Diagn. b. Zustand nach Herz-Tx oder Alter > 17 J., ohne best. Kontak Anlass oder allergologische Provokationstestung bis 2 Belegungstage“ mit der Hauptdiagnose „Z51.6 Desensibilisierung gegenüber Allergenen“ als relevante DRG für die GKV-Kostenberechnung eingeschlossen.

Die Kosten für die DRG-Codes sind anhand der obenstehenden Systematik mit den entsprechenden DRG-Bewertungsrelationen und des Bundesbasisfallwertes für das Jahr 2020 errechnet (5, 6). Etwaige Zu- oder Abschläge wurden nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palforzia®	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Emerade 150/300/500 Mikrogramm (2x) Injektionslösung in einem Fertigpen (Adrenalin zur Selbstinjektion)	139,69 €	
		EBM		
		Verabreichung, Beobachtung und Überwachung initiale Aufdosierung	540,00 € ^a	
		Verabreichung und Beobachtung Dosissteigerung		
		Schulung über Symptome		
		OPS Code		
		Verabreichung und Beobachtung initiale Aufdosierung sowie 1. Stufe der Dosissteigerung	1.151,72 € ^b	
Verabreichung und Beobachtung Dosissteigerung (Stufe 2 – 11)	10x 1.151,72 € = 11.517,20 € ^b			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Nicht bezifferbar.		
<p>a: Bei den hilfswise herangezogenen GOPs handelt es sich nicht um vollständige Abbildungen der notwendigen Leistungen bei Anwendung von Palforzia® (s. Abschnitt 3.5). Die hier dargestellten Kosten bilden hilfswise die Ermittlung der geschätzten Zusatzkosten pro Patient ab.</p> <p>b: In den hilfswise herangezogenen OPS 8-030.0 handelt es sich nicht um eine vollständige Abbildung der notwendigen Leistungen bei Anwendung von Palforzia®. Die hier dargestellten Kosten bilden hilfswise die Zusatzkosten pro Patient ab. In der zugrunde gelegten DRG sind bis zu zwei Belegungstage abgedeckt, sodass die erste Dosis der Dosissteigerung am Tag nach der initialen Aufdosierung erfolgen kann.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Palforzia®	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	1. Jahr: 5.822,87 €	139,69 € (Adrenalin) 540,00 € (EBM) ^a 12.746,23 € (OPS) ^b	0 €	6.502,56 € (EBM) 18.708,79 € (OPS)
		Ab 2. Jahr: 5.765,30 €	139,69 € (Adrenalin)	0 €	5.904,99 €
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Nicht bezifferbar.			
<p>a: Bei den hilfsweise herangezogenen GOPs handelt es sich nicht um vollständige Abbildungen der notwendigen Leistungen bei Anwendung von Palforzia® (s. Abschnitt 3.5). Die hier dargestellten Kosten bilden hilfsweise die Ermittlung der geschätzten Zusatzkosten pro Patient ab.</p> <p>b: In den hilfsweise herangezogenen OPS 8-030.0 handelt es sich nicht um eine vollständige Abbildung der notwendigen Leistungen bei Anwendung von Palforzia®. Die hier dargestellten Kosten bilden hilfsweise die Zusatzkosten pro Patient ab. In der zugrunde gelegten DRG sind bis zu zwei Belegungstage abgedeckt, sodass die erste Dosis der Dosissteigerung am Tag nach der initialen Aufdosierung erfolgen kann.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 (1).

Aktuelle Versorgungssituation

Derzeit existiert keine zugelassene Therapie für die Behandlung der Ursache einer Erdnussallergie. Der aktuelle Versorgungsstandard von Patienten mit Erdnussallergie beschränkt sich auf die aktive strikte Vermeidung von Erdnüssen und die Behandlung allergischer Symptome nach versehentlicher Exposition (7, 8). Erdnussallergiker müssen eine aktive und strikte Erdnussvermeidung einhalten, um jeglichen Kontakt mit Erdnuss Spuren zu verhindern. Das erfordert die permanente Wachsamkeit des Patienten und ggf. dessen Eltern / sozialen Umfelds. Eine strikte Erdnussvermeidung ist ein aktiver Prozess und mit einem hohen Aufwand verbunden. Diese Umstellung des alltäglichen Lebens ist für die meisten Patienten lebenslang notwendig. Daher ist ausgehend von der aktuellen Versorgungssituation nicht von einer Verringerung der Versorgungsanteile auszugehen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen wurden bereits im Abschnitt 3.2.3 zur Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt.

Therapieabbrüche

In der europäischen randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase 3 Studie ARC10 wurde die Therapie mit Palforzia® dauerhaft abgebrochen, falls während der Studie bei den Patienten z.B. lebensbedrohliche Symptome (CoFAR Grad 4) oder schwerwiegende Symptome (CoFAR Grad 3) auftraten oder fehlende Adhärenz bei den Patienten zeigte. Ebenso konnte die Therapie abgebrochen werden, wenn nach Einschätzung des medizinischen Monitors oder des Prüfarztes ein Therapieabbruch im Interesse des Patienten

war. Zudem konnten die Patienten sich jederzeit dazu entscheiden, die Teilnahme an der Studie zu beenden.

In der Studie ARC010 brachen 26 von 132 Patienten (19,7 %) im AR101-Arm während der im Laufe der Studie die Behandlung mit Palforzia® vorzeitig ab. 14 Patienten (10,6 %) hatten Gründe, die UEs bzw. Symptome umfassten, die Studie abzubrechen. Vier Patienten (3,0 %) zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Zwei Patienten (1,5 %) führten die entsprechenden Nachuntersuchungen nicht mehr durch („lost to follow-up“) und 1 Patient (0,8 %) wurde aufgrund von Protokollverletzungen ausgeschlossen. Für die verbleibenden Patienten wurden andere Gründe angegeben („other“).

Auf Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel Palforzia® mit geringen Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Patientenpräferenzen

Durch die notwendige Vermeidung jeglicher Spuren von Erdnüssen müssen Betroffene nicht nur ihre Essgewohnheiten, sondern ihr gesamtes Leben umstellen. Kinder mit Erdnussallergie berichten über erhebliche Ängste vor allergischen Reaktionen, wenn sie an Freizeitaktivitäten teilnehmen (z.B. Geburtstagsfeiern, Urlaub) und selbst wenn sie zu Hause sind. Insbesondere bei betroffenen Kindern ist auch die Lebensqualität der Eltern stark beeinträchtigt (9-12). Konstante Wachsamkeit und Aufmerksamkeit der Eltern oder Aufsichtspersonen ist in jeder Lebenslage notwendig. Die vor kurzem durchgeführte APPEAL-Studie über die Auswirkungen einer Erdnussallergie auf Betroffene, deren Eltern und Betreuer ergab, dass die Allergie tägliche Auswirkungen auf über 80 % der Patienten und deren Familien hat (13).

Bei einer Immuntherapie besteht ein natürliches Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen als Nebenwirkung der Behandlung, da der Patient gegen das verabreichte Allergen sensibilisiert ist. Dennoch wird diese Art der Therapie standardmäßig praktiziert, da der Nutzen im Sinne des Zugewinns an Kontrolle und Schutz, das erhöhte Risiko einer behandlungsbedingten allergischen Reaktion bei qualitätsgesicherter Anwendung überwiegt. Vor der Behandlung mit Palforzia® muss der Patient über die zu erwartenden, potenziellen Nebenwirkungen vom behandelnden Arzt aufgeklärt werden. Die Patienten sind sich daher bei Behandlungsbeginn über die Nebenwirkungen bewusst und bereit, expositionsbezogene Nebenwirkungen zu tolerieren, um einen zukünftigen Gesamtnutzen zu erzielen. Es handelt sich demnach vermutlich bei den Patienten, die mit Palforzia® behandelt werden, um Patienten, die stark von den Einschränkungen der Erdnussallergie betroffen sind.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 ausgeführt, wiesen Patienten und Sorgeberechtigten in den für den deutschen Versorgungskontext relevanten Studien ARC003, ARC004 und ARC010 eine hohe Behandlungszufriedenheit auf und eine Mehrzahl der Studienteilnehmer (Patienten & Eltern/Sorgeberechtigte) würden Palforzia® weiterempfehlen. Daraus lässt sich schließen, dass der vom Patienten empfundene Nutzen von Palforzia® das erhöhte Risiko erwarteter behandlungsbedingter allergischer Reaktionen deutlich überwiegt.

Gesundheitseinrichtungen

Da bisher keine zielgerichtete Therapie zur Behandlung der Erdnusstherapie gibt, gibt es keine bestehende Infrastruktur zur Durchführung der Palforzia® Behandlung. Darüber hinaus ist unklar, welche Allergiezentren dazu in der Lage bzw. gewillt sind, die Behandlung mit Palforzia® zu initiieren und durchzuführen. Daher könnte die infrastrukturelle Entwicklung der geeigneten Praxen bzw. Zentren die Versorgungsanteile zunächst verringern. Je nach Wohnort kann die nächstgelegene, geeignete Gesundheitseinrichtung weit entfernt sein und eine Hürde für Patienten / Eltern in der Behandlung mit Palforzia® darstellen. Eine Verringerung der Versorgungsanteile ist daher möglich.

Versorgungsbereich

Palforzia® muss unter der 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 müssen unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist, verabreicht werden. Die weiteren Dosen können zuhause eingenommen werden. Die Behandlung mit Palforzia® ist auf Basis der vorliegenden Informationen demnach sowohl im ambulanten als auch stationären Versorgungsbereich zu erwarten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile durch die oben genannten Faktoren ist möglich. Da das genaue Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren auf die Versorgungsanteile auf Basis der vorliegenden Informationen nicht adäquat abgeschätzt werden kann, kann auch die sich daraus ergebende Änderung der Jahrestherapiekosten nicht angegeben werden. Eine Reduktion der Versorgungsanteile hätte jedoch auch eine Reduktion der Jahrestherapiekosten zur Folge.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Palforzia[®] entnommen (1). Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palforzia[®] wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021) verfügbaren Daten berechnet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Aimmune Therapeutics. *Fachinformation ARI01*. Stand: 23.7.2021.
2. Bausch + Lomb, Dr. Mann Pharma. *Fachinformation Emerade* Stand: September 2020.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2021*. 2021.
4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). *InEK Datenbrowser DRG 2019_2020*. 2020.
5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). *Fallpauschalen-Katalog*. 2020.
6. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. *Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2020*. 2019.
7. 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.
8. Ring J, Beyer K. *Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis*. 2014.
9. Lange L. *Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy*. *Allergo J Int*. 2014;23(7):252-60.
10. 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.

11. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. *The impact of food allergy on the daily activities of children and their families*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(3):415-21.
12. 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.
13. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. *APPEAL (Allergy to Peanuts ImPacting Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;143(2).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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. Dem Patienten muss jederzeit Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen.

Dosierung

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

Während der Dosissteigerung müssen bei jeder Dosisstufe die in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung und die zu Hause gegebenen Dosen von derselben Charge stammen, um Schwankungen in der Wirkstärke zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosiskonfigurationen für die einzelnen Dosierungsphasen sind in Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.

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.

Initiale Aufdosierungsphase

Die initiale Aufdosierung erfolgt an einem einzigen Tag unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit der Möglichkeit, potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandeln zu können. Die initiale Aufdosierung erfolgt innerhalb eines Tages in der angegebenen Reihenfolge, beginnend mit einer Dosis von 0,5 mg und endend bei 6 mg (s. Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung

Dosis	Kapseldarreichung pro Dosis
0,5 mg	1 x 0,5-mg-Kapsel
1 mg	1 x 1-mg-Kapsel
1,5 mg	1 x 0,5-mg-Kapsel + 1 x 1-mg-Kapsel
3 mg	3 x 1-mg-Kapsel
6 mg	6 x 1-mg-Kapsel

Zwischen allen Dosen sollte ein Beobachtungszeitraum von 20 bis 30 Minuten liegen.

Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden.

Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie für eine Entlassung geeignet sind.

Die Behandlung muss während der initialen Aufdosierung abgebrochen werden, wenn Symptome auftreten, die eine medizinische Intervention (z. B. die Gabe von Adrenalin) erfordern, unabhängig von der jeweils verabreichten Dosis.

Patienten, die bei der initialen Aufdosierung mindestens die 3 mg Einzeldosis von Palforzia® tolerieren, müssen zur Einleitung der Dosissteigerung wieder in die spezialisierte Gesundheitseinrichtung kommen.

Falls möglich, sollte die Dosissteigerung am Tag nach der initialen Aufdosierung beginnen.

Kann bei einem Patienten innerhalb von 4 Tagen keine Dosissteigerung eingeleitet werden, ist die initiale Aufdosierung in der Gesundheitseinrichtung zu wiederholen.

Dosissteigerungsphase

Die initiale Aufdosierung muss abgeschlossen sein, bevor mit der Dosissteigerung begonnen wird.

Die Dosissteigerung besteht aus 11 Dosisstufen. Sie wird mit einer 3-mg-Dosis eingeleitet (siehe Tabelle 3-23).

Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung gegeben, in der potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können. Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können.

Wenn Patienten die erste Dosis einer erhöhten Dosisstufe tolerieren, können sie die Anwendung mit dieser Dosisstufe zu Hause fortsetzen.

Alle Dosisstufen entsprechend Tabelle 3-23 müssen in dieser Reihenfolge und in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht werden, sofern sie vertragen werden. Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden. Die Patienten dürfen die Dosissteigerung nicht schneller als in Tabelle 3-23 dargestellt durchlaufen.

Tabelle 3-23: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung

Dosisstufe	Gesamte Tagesdosis	Darreichung der Dosis (Kapselfarbe)	Dauer der Dosis (Wochen)
1	3 mg	3 x 1-mg-Kapsel (rot)	2
2	6 mg	6 x 1-mg-Kapsel (rot)	2
3	12 mg	2 x 1-mg-Kapsel (rot) 1 x 10-mg-Kapsel (blau)	2
4	20 mg	1 x 20-mg-Kapsel (weiß)	2
5	40 mg	2 x 20-mg-Kapsel (weiß)	2
6	80 mg	4 x 20-mg-Kapsel (weiß)	2
7	120 mg	1 x 20-mg-Kapsel (Weiß) 1 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
8	160 mg	3 x 20-mg-Kapsel (weiß) 1 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
9	200 mg	2 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
10	240 mg	2 x 20-mg-Kapsel (weiß) 2 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
11	300 mg	1 x 300-mg-Beutel	2

Es darf nicht mehr als eine Dosis pro Tag eingenommen werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, an dem Tag, an dem sie ihre Dosis in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung erhalten, keine weitere Dosis zu Hause einzunehmen.

Es ist darauf zu achten, dass Patienten immer nur eine Dosisstufe in ihrem Besitz haben.

Eine Dosisänderung oder eine Beendigung ist bei Patienten in Betracht zu ziehen, die eine Dosissteigerung entsprechend Tabelle 3-23 nicht tolerieren (siehe Anweisungen zur Dosisänderung).

Erhaltungstherapie

Alle Dosen der Dosissteigerungsphase müssen abgeschlossen worden sein, bevor mit der Erhaltungsdosis begonnen werden kann.

Die Erhaltungsdosis von Palforzia® beträgt 300 mg Erdnussprotein täglich.

Tabelle 3-24: Konfiguration der Tagesdosis für die Erhaltungsphase

Darreichung der Dosis	Gesamte Tagesdosis
1 x 300-mg-Beutel	300 mg

Um die Verträglichkeit und die klinische Wirksamkeit von Palforzia® aufrechtzuerhalten, ist die tägliche Erhaltungsdosis notwendig.

Derzeit liegen Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 24-monatige Behandlung mit Palforzia® vor. Zur Dauer einer über 24 Monate hinausgehenden Behandlung kann keine Empfehlung gegeben werden.

Die Wirkung eines Behandlungsabbruchs auf die Erhaltung der klinischen Wirksamkeit ist nicht untersucht worden.

Wenn die Behandlung mit Palforzia® abgebrochen wird, müssen die Patienten weiterhin jederzeit selbst injizierbares Adrenalin mit sich führen.

Anweisungen zur Dosisänderung

Dosisänderungen sind während der initialen Aufdosierung nicht geeignet.

Eine vorübergehende Dosisänderung von Palforzia® kann für Patienten erforderlich sein, die während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase Allergiesymptome entwickeln, oder aus praktischen Gründen des Patientenmanagements. Auf allergische Reaktionen, einschließlich gastrointestinaler Reaktionen, welche schwer, rezidivierend, oder beeinträchtigend sind oder, während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase länger als 90 Minuten andauern, hat eine proaktive Dosisanpassung zu erfolgen. 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.

Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen

Versäumte Palforzia-Dosen können ein erhebliches Risiko für die Patienten darstellen, da sie den Verlust der Desensibilisierung zur Folge haben können. Für das Vorgehen bei versäumten Einnahmen gelten die in Tabelle 3-25 angegebenen Richtlinien.

Tabelle 3-25: Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen

Nacheinander versäumte Dosen	Maßnahme
1 bis 2 Tage	Patienten können die Behandlung mit der gleichen Dosisstufe zu Hause wieder aufnehmen.
3 bis 4 Tage	Patienten können nach entsprechender ärztlicher Beurteilung die Behandlung mit der gleichen Dosisstufe unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung wieder aufnehmen.
5 bis 14 Tage	Patienten können die Dosissteigerung mit Palforzia® unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit einer Dosis von 50 % oder weniger der letzten tolerierten Dosis wieder aufnehmen
Mehr als 14 Tage	Die Patienten-Compliance sollte beurteilt werden und es sollte überlegt werden, ob die Dosissteigerung unter Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit 3 mg neu gestartet oder die Behandlung ganz abgebrochen werden sollte.

Nach einer Dosisreduktion aufgrund versäumter Dosen ist die Dosissteigerung wie in der Tabelle 3-23 beschrieben wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit eines Therapiebeginns mit Palforzia® bei Patienten über 17 Jahren ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Palforzia-Therapie bei Kindern unter 4 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Das Pulver muss nach dem Mischen mit einer altersgemäßen cremigen/breiigen Nahrung oral eingenommen werden.

Die Kapselhüllen dürfen nicht eingenommen werden. Das Einatmen des Pulvers muss vermieden werden.

Um den Inhalt einer Kapsel zu entleeren, sollten die beiden Enden der Kapsel vorsichtig auseinandergezogen und vorsichtig zwischen Finger und Daumen gerollt werden. Die Beutel sollten durch sorgfältiges Schneiden oder Reißen entlang der angegebenen Linie geöffnet werden.

Die gesamte Dosis des Palforzia-Pulvers sollte auf einige wenige Löffel voll halbfester/cremig/breiiger Nahrungsmittel (z. B. Fruchtmus, Joghurt, Milchreis), gekühlt oder mit Raumtemperatur, entleert und gut vermischt werden. Flüssigkeiten (z. B. Milch, Wasser, Saft) dürfen nicht verwendet werden.

Nach der Handhabung der Palforzia-Kapseln oder -Beutel müssen unverzüglich die Hände gewaschen werden.

Jede zu Hause eingenommene Dosis sollte täglich mit einer Mahlzeit etwa zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise abends, eingenommen werden. Palforzia® sollte nicht auf nüchternen Magen oder nach dem Fasten eingenommen werden.

Vor einer Dosis oder nach einer Dosis sollte 2 Stunden lang kein Alkohol konsumiert werden. Siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 5.

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

Vor der Einleitung der Therapie sollte bei den Patienten kein aktives Giemen, keine unkontrollierte, schwere atopische Erkrankung (z. B. atopische Dermatitis oder Ekzem) und kein Ausbruch einer atopischen Erkrankung vorliegen sowie kein Verdacht auf eine interkurrente Erkrankung bestehen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert 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. Patienten, Angehörige und/ oder Betreuende müssen darüber unterrichtet werden, wie sie die Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion erkennen und wie das Adrenalin zur Selbstinjektion (Adrenalin-Autoinjektor) richtig angewendet wird. Die Patienten müssen angewiesen werden, nach dessen Anwendung unverzüglich medizinische Hilfe zu suchen und bis zu einer ärztlichen Beurteilung die Behandlung abubrechen.

Palforzia® ist möglicherweise nicht für Patienten geeignet, die Arzneimittel einnehmen, welche die Wirkung von Adrenalin hemmen oder potenzieren können (weitere Information siehe die Fachinformation zu Adrenalin).

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.

Für Patienten, die mäßige oder schwere unerwünschte allergische Reaktionen auf Palforzia® zeigen, sind Dosisänderungen in Betracht zu ziehen. Anweisungen zur Dosisänderung siehe Abschnitt 4.2.

Palforzia® kann systemische allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie verursachen, die lebensbedrohlich sein können.

Schwere Nebenwirkungen wie Schluckbeschwerden, Atembeschwerden, Stimmveränderungen oder Engegefühl im Hals, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, schwere Magenkrämpfe oder -schmerzen, Erbrechen, Diarrhö oder schwere Rötung oder schwerer Juckreiz der Haut erfordern eine sofortige Behandlung, einschließlich der Verwendung von Adrenalin, und eine anschließende ärztliche Beurteilung.

Die Patienten müssen geschult werden, um die Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen zu erkennen. Die Patienten, deren Angehörigen oder Betreuende müssen angewiesen werden, vor der Verabreichung der nächsten Dosis von Palforzia® einen Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome einer eskalierenden oder anhaltenden allergischen Reaktion auftreten. Falls eine schwere Nebenwirkung auftritt, muss jede Reaktion unverzüglich behandelt werden (z. B. durch intramuskuläre Selbstverabreichung von Adrenalin), und sofort danach muss ein Arzt aufgesucht werden. Die Behandlung in der Notaufnahme sollte nach den Anaphylaxie-Leitlinien erfolgen.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Allergiesymptomen nach der Einnahme von Palforzia® kann bei Patienten höher sein, wenn bei ihnen ein medizinisches Ereignis wie eine interkurrente Erkrankung (z. B. Virusinfektion), eine Asthmaexazerbation oder andere Co-Faktoren (z. B. körperliche Anstrengung, Menstruation, Stress, Müdigkeit, Schlafmangel, Fasten, Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln oder Alkoholkonsum) vorliegen. Die Patienten müssen proaktiv über das mögliche erhöhte Anaphylaxie-Risiko bei Vorliegen solcher veränderbarer oder nicht veränderbarer Co-Faktoren beraten werden. Bei Bedarf ist im Einzelfall die Zeit der Einnahme anzupassen, um veränderbare Co-Faktoren zu vermeiden. Wenn eine Vermeidung veränderbarer Co-Faktoren nicht möglich ist oder wenn nicht veränderbare Co-Faktoren vorliegen, sollte eine vorübergehende Aussetzung oder Verringerung der Palforzia-Dosis erwogen werden. Tabelle 3-26 enthält Anleitungen zu empfohlenen Maßnahmen zur Minderung der mit Co-Faktoren verbundenen Risiken während der Behandlung.

Tabelle 3-26: Anleitungen zur Handhabung von Co-Faktoren

Veränderbare Co-Faktoren	Empfohlene Maßnahmen
Heißes Bad oder heiße Dusche	Heiße Duschen oder Bäder sollten unmittelbar vor der Behandlung und danach 3 Stunden lang vermieden werden.
Körperliche Anstrengung	Körperliche Anstrengung sollte unmittelbar vor der Behandlung und danach 3 Stunden lang vermieden werden. Nach körperlicher Anstrengung müssen die Anzeichen eines hypermetabolischen Zustands (z. B. Rötung, Schwitzen, schnelle Atmung, schnelle Herzfrequenz) abgeklungen sein, bevor eine Dosis eingenommen wird.
Fasten oder leerer Magen	Jede Dosis sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden.
Alkohol	Alkohol sollte 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach einer Dosis nicht konsumiert werden.
Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln	Es ist zu beachten, dass bei der Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln während der Palforzia-Behandlung allergische Reaktionen auftreten können.
Nicht veränderbare Co-Faktoren	
Interkurrente Erkrankung	Patienten sollen angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie ihre nächste PLAFORZIA-Dosis einnehmen.
Verschlimmerung von Asthma	
Menstruation	In Abhängigkeit von den individuellen Patientenbedürfnissen sollte in Betracht gezogen werden, die Palforzia-Dosis vorübergehend auszusetzen oder zu reduzieren.
Stress	
Ermüdung oder Schlafmangel	

Desensibilisierungsreaktion

Eine strikte tägliche, langfristige Einnahme in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung ist erforderlich, um eine Desensibilisierung zu erreichen und den Behandlungseffekt von Palforzia® aufrechtzuerhalten. Behandlungsunterbrechungen einschließlich einer nicht täglich erfolgenden Einnahme können möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für allergische Reaktionen oder sogar Anaphylaxie führen.

Wie bei jeder immuntherapeutischen Behandlung kommt es möglicherweise nicht bei allen Patienten zu einer klinisch bedeutsamen Desensibilisierung (siehe Abschnitt 5.1).

Asthma

Bei Patienten mit Asthma darf die Behandlung nur eingeleitet werden, wenn ein kontrollierter Asthmastatus vorliegt. Bei Patienten mit einer akuten Exazerbation des Asthmas muss die Behandlung vorübergehend abgesetzt werden. Nach dem Abklingen der Exazerbation muss die Wiederaufnahme von Palforzia® mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit rezidivierenden Asthma-Exazerbationen muss eine erneute Beurteilung stattfinden und ein Abbruch in Betracht gezogen werden. Dieses Arzneimittel wurde nicht an Patienten unter systemischer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden geprüft.

Begleiterkrankungen

Dieses Arzneimittel ist möglicherweise nicht geeignet für Patienten mit bestimmten Erkrankungen, welche die Überlebensfähigkeit nach einer schweren allergischen Reaktion beeinträchtigen oder das Risiko von Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Adrenalin erhöhen können. Beispiele für solche Erkrankungen sind unter anderem, aber nicht ausschließlich: ausgeprägte Beeinträchtigung der Lungenfunktion (chronisch oder akut, z. B. schwere Mukoviszidose), instabile Angina, frischer Myokardinfarkt, signifikante Arrhythmien, zyanotische kongenitale Herzerkrankung, unkontrollierte Hypertonie und erbliche Stoffwechselerkrankungen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen einschließlich eosinophiler Ösophagitis (EoE)

Für Patienten mit chronischen oder rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen kann eine Änderung der Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). EoE wurde im Zusammenhang mit Palforzia® berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei chronischen/rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen, insbesondere des oberen Magen-Darm-Trakts (Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie), sollte diagnostisch die Möglichkeit einer EoE in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schweren oder anhaltenden gastrointestinalen Symptomen wie Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Brustkorbschmerz oder Abdominalschmerz muss die Behandlung abgesetzt und die Diagnose EoE in Betracht gezogen werden.

Begleitende Immuntherapie mit Allergenen

Dieses Arzneimittel wurde nicht an Patienten geprüft, die eine begleitende Immuntherapie mit anderen Allergenen erhalten. Vorsicht ist bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in Verbindung mit anderen Allergen-Immuntherapien geboten, da ein höheres Risiko für schwere allergische Reaktionen bestehen könnte.

Entzündungen oder Wunden im Mund

Dieses Arzneimittel wurde nicht an Patienten geprüft, die eine begleitende Immuntherapie mit anderen Allergenen erhalten. Vorsicht ist bei der Verabreichung dieses Arzneimittels in Verbindung mit anderen Allergen-Immuntherapien geboten, da ein höheres Risiko für schwere allergische Reaktionen bestehen könnte.

Chronische Urtikaria

Chronische Urtikaria, insbesondere beim Vorliegen schwerer Exazerbationen, kann die Sicherheitsbewertung der Behandlung verfälschen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht zu erwarten.

Schwere allergische Reaktionen können mit Adrenalin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Informationen über Arzneimittel, die die Wirkungen von Adrenalin potenzieren oder hemmen können, entnehmen Sie bitte der Fachinformation zu Adrenalin.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von entfettetem Pulver von *Arachis hypogaea* L., Samen (Erdnüsse) bei Schwangeren vor.

Ein Behandlungsbeginn mit Palforzia® während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel kann Anaphylaxie verursachen, die ein Risiko für schwangere Frauen darstellt. Anaphylaxie kann einen gefährlichen Blutdruckabfall verursachen, der während der Schwangerschaft zu einer Beeinträchtigung der Plazenta-Perfusion führen kann und ein erhebliches Risiko für den Fötus darstellt. Zudem ist die Wirkung einer oralen Immuntherapie (OIT) auf das Immunsystem von Mutter und Fötus während der Schwangerschaft unbekannt.

Bei Patientinnen, die unter einer OIT schwanger werden, sollten die Vorteile des Verbleibens in der OIT und der Aufrechterhaltung der Desensibilisierung gegen die Risiken einer anaphylaktischen Reaktion bei einer Fortführung der OIT gegeneinander abgewogen werden.

Stillzeit

Erdnussallergene wurden nach dem Verzehr von Erdnüssen in der Muttermilch nachgewiesen. Über die Auswirkungen von Palforzia® auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchproduktion liegen keine Daten vor. Neben dem Nutzen des Stillens für die Entwicklung und die Gesundheit sollten auch die klinische Notwendigkeit der Behandlung der Mutter sowie die durch Palforzia® oder die zugrundeliegende Erkrankung der Mutter bedingten potenziellen Nebenwirkungen auf den Säugling berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine spezifischen klinischen oder präklinischen Daten über die Wirkung von entfettetem Pulver von *Arachis hypogaea* L., Samen (Erdnüsse) auf die Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Palforzia® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Einnahme ist 2 Stunden lang Vorsicht geboten, falls Symptome einer allergischen Reaktion auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (aller Schweregrade) sind Abdominalschmerz (49,4 %), Rachenreizung (40,7 %), Pruritus (33,7 %), Übelkeit (33,2 %), Erbrechen (28,5 %), Urtikaria (28,5 %), oraler Pruritus (26,0 %), abdominale Beschwerden (22,9 %) und Schmerzen im Oberbauch (22,8 %).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war während der Dosissteigerung (85,7 %) größer als während der initialen Aufdosierung (45,1 %) und der Erhaltungsphase (57,7 %).

Die mediane Zeit von der Verabreichung von Palforzia® in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung bis zum Einsetzen des ersten Symptoms lag im Bereich von 4 bis 8 Minuten. Die mediane Zeit vom Einsetzen des ersten Symptoms bis zum Abklingen des letzten Symptoms lag im Bereich von 15 bis 30 Minuten.

10,5 % der Studienteilnehmer setzten das Prüfpräparat aufgrund von 1 oder mehreren Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Abdominalschmerz (3,8 %), Erbrechen (2,5 %), Übelkeit (1,9 %) und systemische allergische Reaktion (1,6 %) einschließlich Anaphylaxie.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 3-27 basiert auf Daten aus klinischen Studien. Die aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und nach Häufigkeit in Gruppen aufgeteilt. Die Häufigkeitskategorien sind definiert wie folgt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Anaphylaktische Reaktion (systemische allergische Reaktion aller Schweregrade)

	<i>Häufig</i>	Anaphylaktische Reaktion, schwer (Anaphylaxie, systemische allergische Reaktion, schwer)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr häufig</i>	Engegefühl des Halses Husten Niesen Rachenreizung
	<i>Häufig</i>	Atemnot Giemen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>	Erbrechen Abdominalschmerz Schmerzen Oberbauch Übelkeit abdominale Beschwerden Parästhesie oral Oraler Pruritus Pruritus der Lippe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich</i>	Eosinophile Ösophagitis
	<i>Sehr häufig</i>	Urtikaria Pruritus

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)

Für die Berichterstattung über die Ergebnisse der klinischen Studie wird der Begriff „systemische allergische Reaktion“ verwendet, um anaphylaktische Reaktionsereignisse jeglicher Schweregrade zu beschreiben. Der Begriff „Anaphylaxie“ wird verwendet, um schwere anaphylaktische Reaktionsereignisse zu differenzieren.

Systemische allergische Reaktionen jeglicher Schweregrade wurden bei 15,1 % der Studienteilnehmer berichtet, davon 0,6 % während der initialen Aufdosierung, 8,7 % während der Dosissteigerung und 9,9 % während der Erhaltungstherapie. Die Mehrheit der Studienteilnehmer mit systemischen allergischen Reaktionen hatte leichte oder mäßig ausgeprägte Reaktionen. Eine schwere systemische allergische Reaktion (Anaphylaxie) wurde bei 10 Studienteilnehmern (insgesamt 1,1 %) berichtet: bei 4 Studienteilnehmern (0,4 %) während der Dosissteigerung und bei 6 Studienteilnehmern (0,8 %) während der Erhaltungstherapie von 300 mg/Tag. 1,6% brachen die Therapie aufgrund einer systemischen allergischen Reaktion ab, darunter 0,3 % mit Anaphylaxie. In der Gesamtpopulation berichteten 10,6 % der Studienteilnehmer über eine Einzelepisode einer systemischen allergischen Reaktion und 4,6 % berichteten über zwei oder mehr systemische allergische Reaktionen. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko einer systemischen allergischen Reaktion bei Jugendlichen (21,9 %) höher als bei Kindern (≤ 11 Jahre; 11,9 %) ist.

In den klinischen Studien beinhalteten die am häufigsten berichteten Symptome systemischer allergischer Reaktionen Hautkrankheiten (Urtikaria, Flush, Pruritus, Gesichtsschwellungen, Hautausschlag), Atemwegserkrankungen (Atemnot, Giemen, Husten, Engegefühl des Halses, Rhinorrhoe, Rachenreizung) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Bauchschmerzen,

Übelkeit, Erbrechen). Die meisten Episoden (87,0 %) einer systemischen allergischen Reaktion setzten innerhalb von 2 Stunden nach der Verabreichung des Arzneimittels ein.

Adrenalin-Anwendung

In der Palforzia-Sicherheitspopulation berichteten 14,9 % der Studienteilnehmer über mindestens eine Episode von Adrenalin-Anwendung aus jeglichem Grund. 1,8 % der Patienten berichteten über mindestens eine Anwendung während der initialen Aufdosierung, 9,1 % während der Dosissteigerung und 8,7 % während der Erhaltungstherapie. Von den Studienteilnehmern, die über eine Adrenalin-Anwendung berichteten, benötigten 91,6 % eine Einzeldosis, und 92,5 % der Adrenalin-Anwendungen erfolgte aufgrund von Ereignissen mit leicht bis mäßig ausgeprägtem Schweregrad.

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

In klinischen Studien wurde bei 12 von 1.217 Studienteilnehmern eine durch Biopsie bestätigte eosinophile Ösophagitis diagnostiziert, während sie Palforzia[®] erhielten, im Vergleich zu 0 von 443 Studienteilnehmern, die ein Placebo erhielten. Nach dem Absetzen von Palforzia[®] wurde bei 12 von 12 Studienteilnehmern von einer Symptomverbesserung berichtet. Bei 6 der 8 Studienteilnehmern mit verfügbaren Biopsie-Ergebnissen aus Folgeuntersuchungen klang die eosinophile Ösophagitis ab, und bei 2 Studienteilnehmern trat eine Verbesserung ein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

Überdosierung

Die Verabreichung von Palforzia[®] in höheren als den empfohlenen Dosen erhöht bei Erdnussallergikern das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos von systemischen allergischen Reaktionen oder schweren allergischen Reaktionen einzelner Organe. Beim Auftreten einer Anaphylaxie in der häuslichen Umgebung sollten die Patienten sich selbst intramuskulär Adrenalin verabreichen und sich im Anschluss in ärztliche Notfallbehandlung begeben. In der Notaufnahme sollten die geltenden Anaphylaxie-Richtlinien befolgt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Kernaussagen der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung

Informationsmaterial für das medizinische Fachpersonal:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Informationsmaterial für das medizinische Fachpersonal:

Dieses Material besteht aus gedruckten und online verfügbaren Materialien und Video-Ressourcen einschließlich einer Gebrauchsanleitung. Die Gebrauchsanleitung ist ein Referenzdokument, das die richtige Anwendung von Palforzia® beschreibt und folgende Informationen enthält:

- Behandlungsüberblick
 - o Zusammenfassung der relevanten Hintergrundinformationen und Überblick über die drei Dosierungsphasen (initiale Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltung)
 - o Erläuterung der Dosisvorbereitung und Verabreichung
 - o Wann Dosisänderungen in Betracht zu ziehen sind und was bei versäumten Dosen zu tun ist
- Sicherheitsüberblick

- o Zusammenfassung der Risiken von Anaphylaxie und eosinophiler Ösophagitis mit Schwerpunkt auf der Identifizierung von Symptomen, dem Management und der Milderung bekannter Risiken (einschließlich der Co-Faktoren, die systemische allergische Reaktionen auslösen können)
- o Zusammenfassung der häufigen Nebenwirkungen mit Schwerpunkt auf Schweregrad, Häufigkeit und Behandlung
- o Erläuterung der erforderlichen Therapietreue mit Schwerpunkt auf der täglichen Einnahme, dem Vermeiden von Erdnüssen und der angemessenen Verordnung und Verwendung von Notfall-Adrenalin
- o Entsprechender Verweis auf die Fachinformation mit weiteren Informationen
- o Länderspezifische Anleitung, wie und wann unerwünschte Ereignisse zu melden sind

Schulungsmaterial für Patienten und Eltern / Betreuende:

- Gebrauchsinformation
- Schulungsmaterial für Patienten und Eltern / Betreuende:

Diese bestehen aus einer Sammlung von gedruckten und online verfügbaren Materialien und Videoressourcen, die in Laiensprache und dem Lesealter angemessen für folgende Zielgruppen entwickelt werden sollen: Patienten im Alter von 4-6, 7-11 und 12-17 Jahren sowie Eltern/Pflegepersonen. Die Materialien werden die folgenden Informationen enthalten:

- Behandlungsüberblick
 - o Kurze Erläuterung, wofür Palforzia[®] verwendet wird, welche Patienten mit Palforzia[®] behandelt werden können, und wer das Arzneimittel nicht nehmen sollte
 - o Zusammenfassung der relevanten Hintergrundinformationen und Überblick über die drei Dosierungsphasen (initiale Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltung)
 - o Wie die Dosen sicher zubereitet, verabreicht und (falls erforderlich) gelagert und unbenutzte Dosen entsorgt werden
- Sicherheitsüberblick
 - o Zusammenfassung der Risiken von Anaphylaxie und eosinophiler Ösophagitis mit Schwerpunkt auf der Identifizierung von Symptomen, dem Management und der Milderung bekannter Risiken (einschließlich der Co-Faktoren, die systemische allergische Reaktionen auslösen können)
 - o Zusammenfassung der häufigen Nebenwirkungen mit Schwerpunkt auf Schweregrad, Häufigkeit und Behandlung

- o Erläuterung der erforderlichen Therapietreue mit Schwerpunkt auf der täglichen Einnahme, dem Vermeiden von Erdnüssen und der angemessenen Verwendung von Notfall-Adrenalin
- o Entsprechender Verweis auf die Gebrauchsinformation mit weiteren Informationen
- o Beschreibung, wie und wann Nebenwirkungen einer medizinischen Fachperson gemeldet werden sollen

Patientenkarte

- Ist dem Patienten durch den behandelnden Arzt auszuhändigen, wenn die Palforzia-Behandlung eingeleitet wird
- Die Patienten werden angewiesen, die Karte jederzeit bei sich zu tragen.
- Warnhinweis für alle medizinischen Fachpersonen, die den Patienten jemals, auch in Notfallsituationen, behandeln, dass der Patient eine Erdnussallergie hat und Palforzia® einnimmt
- Warnhinweis, dass bei Verdacht auf Anaphylaxie Adrenalin zu verabreichen und der Notarzt zu kontaktieren ist
- Beschreibung der Symptome einer Anaphylaxie und wann medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren ist
- Notfallkontaktdaten für den Patienten
- Kontaktdaten des Palforzia® verordnenden Arztes

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in Abschnitt 3.4 sind der Fachinformation von Palforzia[®] sowie der EPAR Zusammenfassung des Risk-Management Plans entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Aimmune Therapeutics. *Fachinformation AR101*. Stand: 23.7.2021.
2. European Medicines Agency. *PALFORZIA EPAR Risk-Management-Plan Summary*. Stand 21.12.2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Diagnose	Palforzia® ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert (S. 3, Abschnitt 4.1).	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Verabreichung unter ärztlicher Aufsicht	<p>Dieses Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert sind, verabreicht werden (S. 3, Abschnitt 4.2).</p> <p>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 (S. 3, Abschnitt 4.2).</p> <p>Die initiale Aufdosierung erfolgt an einem einzigen Tag unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit der Möglichkeit potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandeln zu können (S. 4 Abschnitt 4.2)</p> <p>Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung gegeben, in der potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können (S. 4f., Abschnitt 4.2).</p>	Ja
3	Beobachtung und Überwachung nach Verabreichung	<p>Zwischen allen Dosen sollte ein Beobachtungszeitraum von 20 bis 30 Minuten liegen (S. 4, Abschnitt 4.2).</p> <p>Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden (S. 4, Abschnitt 4.2).</p> <p>Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie für eine Entlassung geeignet sind (S. 4, Abschnitt 4.2).</p> <p>Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können. (S. 5, Abschnitt 4.2).</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Unterrichtung bzw. Schulung über Symptome und Anwendung von Adrenalin	<p>Die Patienten müssen angewiesen werden, an dem Tag, an dem sie ihre Dosis in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung erhalten, keine weitere Dosis zu Hause einzunehmen (S. 5, Abschnitt 4.2).</p> <p>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. Patienten, Angehörige und/oder Betreuende müssen darüber unterrichtet werden, wie sie die Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion erkennen und wie das Adrenalin zur Selbstinjektion (Adrenalin-Autoinjektor) richtig angewendet wird. Die Patienten müssen angewiesen werden, nach dessen Anwendung unverzüglich medizinische Hilfe zu suchen und bis zu einer ärztlichen Beurteilung die Behandlung abubrechen (S. 8, Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Patienten müssen geschult werden, um die Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen zu erkennen. Die Patienten, deren Angehörigen oder Betreuende müssen angewiesen werden, vor der Verabreichung der nächsten Dosis von Palforzia® einen Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome einer eskalierenden oder anhaltenden allergischen Reaktion auftreten (S. 8, Abschnitt 4.4).</p> <p>[...] Die Patienten müssen proaktiv über das mögliche erhöhte Anaphylaxie-Risiko bei Vorliegen solcher veränderbarer oder nicht veränderbarer Co-Faktoren beraten werden (S. 8f., Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben beziehen sich auf die Fachinformation von Palforzia® mit Stand Juli 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus

Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus

Tabelle 3-28 bei.

1. Diagnose

Die Diagnostik der Erdnussallergie ist bereits vom EBM-Katalog abgedeckt.

2. Verabreichung unter ärztlicher Aufsicht

Palforzia® ist in der initialen Aufdosierung sowie für die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen. 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. Palforzia® kann systemische allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie verursachen, die lebensbedrohlich sein können. Die ärztliche Aufsicht der Verabreichung ist daher eine zwingend erforderliche ärztliche Leistung, die bisher nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet ist.

Bei der oralen Immuntherapie mit Erdnuss-Allergen handelt es sich um eine neue Behandlungsoption, für die bisher keine Vergütung ärztlicher Leistungen vorgesehen ist. Im EBM abgebildet sind bereits andere Gebührenpositionen, die hilfsweise dargestellt wurden (s. Abschnitt 3.3.4). Die obligaten Leistungsinhalte entsprechen jedoch nicht denen, die in der Fachinformation für die Behandlung mit Palforzia® vorgesehen sind, da es sich bei Palforzia® um eine orale Applikationsform handelt.

3. Beobachtung nach Verabreichung

Zwischen allen Dosen in der initialen Aufdosierung sollten die Patienten 20 bis 30 Minuten beobachtet werden. Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie entlassen werden können. Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können. 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. Die Beobachtung und Überwachung der Patienten sind daher zwingend erforderlich, sie werden bisher nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Die beschriebenen GOP in Abschnitt 3.3 (01510, 01511, 01514, 30123, 30130, 30131), bilden die an eine Applikation oder Intervention gebundene Beobachtung und Überwachung nach definierter Zeit ab. In keiner der Ziffern findet sich in den obligaten Leistungsinhalten eine Übereinstimmung der erforderlichen Leistungen im Rahmen der oralen Immuntherapie mit Palforzia®. Die genannten GOP können daher nur hilfsweise zur Abschätzung einer angemessenen Vergütung beitragen.

4. Unterrichtung bzw. Schulung über Symptome und Anwendung von Adrenalin

Patienten, Angehörige und/oder Betreuende müssen geschult werden, wie sie die Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion erkennen und das Adrenalin zur Selbstinjektion richtig angewendet wird. Die Schulung über Symptome ist im EBM-Katalog nur teilweise abgedeckt.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die Prüfung wurde der EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2021 verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Verabreichung unter Aufsicht und Beobachtung nach Verabreichung während der initialen Aufdosierung und der Dosissteigerungsphase

Laut Fachinformation müssen die Dosen der initialen Aufdosierung sowie die jeweils erste Dosis der Dosissteigerungen (11 Stufen) unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden. Die Verabreichung und Beobachtung muss in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung stattfinden, in der potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können. Die Patienten müssen zwischen jeder neuen Dosisstufe der initialen Aufdosierung und der Dosissteigerungsphase beobachtet werden:

- Zwischen allen Dosen der initialen Aufdosierung soll ein Beobachtungszeitraum von 20 bis 30 Minuten liegen. Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie für eine Entlassung geeignet sind.
- Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können (1).

Für die Beobachtung bzw. Überwachung muss die Gesundheitseinrichtung einen entsprechenden Raum zur Verfügung stellen sowie die Behandlung im Falle schwerer allergischer Reaktionen sicherstellen.

Unterrichtung bzw. Schulung über Symptome und Anwendung von Adrenalin

Vor Beginn der Therapie mit Palforzia® müssen Patienten, Angehörige und/oder Betreuende geschult werden, wie sie Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion erkennen und das Adrenalin zur Selbstinjektion richtig angewendet wird. Die Patienten müssen proaktiv über das mögliche erhöhte Anaphylaxie-Risiko bei Vorliegen bestimmter Co-Faktoren beraten werden.

Tabelle 3-29 zeigt eine umfassende Darstellung der notwendigen ärztlichen und nicht ärztlichen Leistungen, die im Rahmen der Behandlung mit Palforzia® zu erbringen sind.

Tabelle 3-29: Alle Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung notwendig sind

Phasen	Zeitaufwand [Min]	Beschreibung der Tätigkeit	Erbringer	Geschätzte Kosten
Initiale Aufdosierungsphase	15	Initial Aufklärung und ggf. Abklärung Asthma, Applikation	Arzt	
	5	Am Ende der Behandlung	Arzt	
	60	Überwachung des Patienten	Arzt	
	150	Vorbereitung der Applikation, Beobachtung des Patienten	MFA	
	120	Vorhalten von ärztlicher Bereitschaftszeit für mögliche Interventionen bei Zwischenfällen	Arzt	
	-	Vorhalten von Ausrüstung für die Durchführung möglicher Interventionen bei Zwischenfällen	-	
	270	Raumkosten pauschal	-	
Dosissteigerungsphase (insgesamt 11 Termine in ca. 6 Monaten)	20	Patientengespräch, Zwischenanamnese, Untersuchungen: Status Asthma etc., Applikation	Arzt	

	60	Vorbereitung der Applikation, Beobachtung des Patienten	MFA	
	120	Vorhalten von ärztlicher Bereitschaftszeit für mögliche Interventionen bei Zwischenfällen	Arzt	
	-	Vorhalten von Ausrüstung für die Durchführung möglicher Interventionen bei Zwischenfällen	-	
	60	Raumkosten pauschal	-	
Schulung und Aufklärung des Patienten	45	Patienten- und Angehörigen-Gespräch zur weiteren Schulung bei Durchführung der Therapie - ggf. anlässlich jedes Patientenkontaktes während der Dosissteigerung	Arzt	
	35	Aufklärung und Besprechung - möglicherweise lebensbedrohliche Nahrungsmittelallergie, Schulung über die Wirkung und Nebenwirkungen von Palforzia, Verhalten in Notfallsituationen und Handhabung der Notfall-Medikamente - ggf. zu Beginn der Therapie	Arzt	
Geschätzte Kosten gesamt				540,00 €

Diese Tätigkeiten fallen für alle Patienten gleichermaßen an, bei denen eine Behandlung mit Palforzia® initiiert wird.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Aimmune Therapeutics. *Fachinformation AR101*. Stand: 23.7.2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2021*. 2021.