

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Stallergenes GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.01.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ARC005 (POSEIDON) einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 1-8: Gegenüberstellung ausgewählter unerwünschter Ereignisse im Verlauf der Studien ARC005 (POSEIDON) und ARC003 (PALISADE).....	24
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-14: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren.....	37
Tabelle 1-15: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren.....	37
Tabelle 1-16: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung bei Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren	38
Tabelle 1-17: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung bei Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren	39
Tabelle 1-18: Konfiguration der Tagesdosis für die Erhaltungsphase.....	40
Tabelle 1-19: Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen.....	41
Tabelle 1-20: Anleitungen zur Handhabung von Kofaktoren.....	45
Tabelle 1-21: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen (Alter 1–17 Jahre).....	49

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, engl. adverse events of special interest
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
d. h.	das heißt
DBPCFC	engl. double-blind placebo-controlled food challenge
DSMC	engl. Data and Safety Monitoring Committee
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	engl. International Statistical Classification of Diseases
KI	Konfidenzintervall
LS	engl. least squares
MedDRA	engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MTD	Maximal tolerierte Dosis
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Probanden mit Ereignis
N	Anzahl der Probanden im Analyseaset
n. b.	nicht berichtet
OIT	Orale Immuntherapie
OR	Odds Ratio
PT	engl. Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung, engl. standard deviation
SOC	engl. System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Stallergenes GmbH
Anschrift:	Carl-Friedrich-Gauß-Str. 50 47475 Kamp-Lintfort Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Stallergenes
Anschrift:	Rue Alexis De Tocqueville 6 92160 Antony Frankreich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea L.</i> , semen (Erdnüsse), auch als „AR101“ bezeichnet
Handelsname:	Palforzia®
ATC-Code:	V01AA08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50049
Pharmazentralnummer (PZN)	16903164 18890454 16903170 16903187 16903201 16903218 16903224 16903230 16903247 16903253 16903276 16903282 16903299 16903307
ICD-10-GM-Code	T78.1 Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert T78.4 Allergie, nicht näher bezeichnet K52.2 Allergische und alimentäre Gastroenteritis und Kolitis -Gastroenteritis oder Kolitis durch Nahrungsmittelallergie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Palforzia[®] ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia[®] kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.</p> <p>Die Anwendung von Palforzia[®] hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p>	19.12.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Palforzia[®] ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.</p> <p>Die Anwendung von Palforzia[®] hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p>	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Für das Anwendungsgebiet der Erstzulassung von Palforzia[®] für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden.

In beiden Beratungsgesprächen wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie für das jeweilige Anwendungsgebiet festgelegt. Dies wurde im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Palforzia[®] für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren bestätigt.

Da auch für Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie keine Arzneimittel oder Therapieoptionen abseits

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Palforzia[®] zugelassen sind, wurde **beobachtendes Abwarten** als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von AR101 (Palforzia®) basiert auf der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON). Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Palforzia® für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Sicherheit aus der Studie ARC005 (POSEIDON) sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst. Zur Vereinfachung der Frühen Nutzenbewertung wird in Modul 4 statt des Handelsnamens Palforzia® die Studienmedikationsbezeichnung AR101 verwendet wie auch in allen Tabellen mit Bezug zu Studiendaten. Ansonsten wird der Handelsname Palforzia® verwendet.

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ARC005 (POSEIDON) einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Morbidität				
Desensibilisierung gegen Erdnuss^a				
Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome
67 (68,4)	2 (4,2)	16,420 [4,200; 64,190] <0,0001	49,839 [11,359; 218,686] <0,0001	
Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein				Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
72 (73,5)	3 (6,3)	11,797 [3,919; 35,508] <0,0001	41,929 [11,965; 146,936] <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Tolerieren von 300 mg Erdnussprotein				
78 (79,6)	11 (22,9)	3,481 [2,053; 5,904] <0,0001	13,197 [5,725; 30,421] <0,0001	
Tolerieren von 2000 mg Erdnussprotein				
60 (61,2)	1 (2,1)	29,479 [4,212; 206,315] 0,0007	74,763 [9,889; 565,223] <0,0001	
Veränderung der MTD von der Screening- zur Exit-DBPCFC in der log ₁₀ Skala				
MW: 1,38 SD: 0,821	MW: 0,29 SD: 0,970	Hedges' g: 1,493 95%-KI: 1,106; 1,880		
Reduktion der Symptomschwere ^a				
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC bis einschließlich 1000 mg: ≥ moderat				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome
15 (15,3)	23 (47,9)	0,318 [0,183; 0,551] <0,0001	0,196 [0,089; 0,433] <0,0001	
Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen der Exit-DBPCFC bis einschließlich 1000 mg: ≥ schwer				Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
2 (2,0)	2 (4,2)	0,488 [0,071; 3,357] 0,4658	0,477 [0,065; 3,498] 0,4665	
Symptomfreiheit bei Simulation einer versehentlichen Erdnussexposition ^a				
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der DBPCFC bis einschließlich 1000 mg				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome
59 (60,2)	2 (4,2)	14,515 [3,705; 56,869] 0,0001	36,192 [8,247; 158,827] <0,0001	
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen der DBPCFC bis einschließlich 2000 mg				Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: Beträchtlich
50 (51,0)	2 (4,2)	12,315 [3,131; 48,445] 0,0003	24,794 [5,670; 108,423] <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
n (%)	n (%)			
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
Gesamt				Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
96 (98,0)	47 (97,9)	1,000 [0,951; 1,052] 0,9865	1,021 [0,090; 11,551] 0,9864	
Nicht-schwere UE (Grad ≤2)				
96 (98,0)	47 (97,9)	1,000 [0,951; 1,052] 0,9865	1,021 [0,090; 11,551] 0,9864	
Schwere UE (Grad ≥3)				
5 (5,1)	2 (4,2)	1,224 [0,246; 6,084] 0,8044	1,237 [0,231; 6,618] 0,8041	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
Gesamt				Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
6 (6,1)	2 (4,2)	1,469 [0,308; 7,011] 0,6293	1,500 [0,291; 7,725] 0,6278	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Gesamt				Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen
6 (6,1)	0 (0,0)	6,434 [0,370; 111,904] 0,2014	6,816 [0,376; 123,551] 0,1942	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), gesamt				
5 (5,1)	0 (0,0)	5,444 [0,307; 96,481] 0,2479	5,706 [0,309; 105,347] 0,2417	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), gesamt				
4 (4,1)	0 (0,0)	4,455 [0,245; 81,088] 0,3129	4,619 [0,244; 87,564] 0,3080	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
n (%)	n (%)				
Gesamtraten UE, analysiert nach SOC und PT ^b					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Gesamt					
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen	
Erbrechen (PT)					
52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	2,487 [1,201; 5,150] 0,0142		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Gesamt					
79 (80,6)	38 (79,2)	1,018 [0,855; 1,213] 0,8390	1,094 [0,464; 2,580] 0,8371		
Otitis Media/ Mittelohrentzündung (PT)					
4 (4,1)	7 (14,6)	0,280 [0,086; 0,910] 0,0343	0,249 [0,069; 0,898] 0,0337		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), gesamt					
79 (80,6)	37 (77,1)	1,046 [0,872; 1,255] 0,6303	1,236 [0,534; 2,860] 0,6204		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), gesamt					
77 (78,6)	33 (68,8)	1,143 [0,920; 1,420] 0,2277	1,667 [0,766; 3,629] 0,1981		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), gesamt					
61 (62,2)	25 (52,1)	1,195 [0,875; 1,633] 0,2630	1,517 [0,755; 3,049] 0,2422		
Augenerkrankungen (SOC), gesamt					
21 (21,4)	12 (25,0)	0,857 [0,461; 1,593] 0,6258	0,818 [0,363; 1,843] 0,6282		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
n (%)	n (%)				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC), gesamt					
27 (27,6)	15 (31,3)	0,882 [0,520; 1,495] 0,6403	0,837 [0,394; 1,779] 0,6430		
Erkrankungen des Immunsystems (SOC), gesamt					
15 (15,3)	9 (18,8)	0,816 [0,385; 1,730] 0,5963	0,783 [0,315; 1,945] 0,5985		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC), gesamt					
15 (15,3)	2 (4,2)	3,673 [0,875; 15,419] 0,0754	4,157 [0,910; 18,981] 0,0660		
Psychiatrische Erkrankungen (SOC), gesamt					
14 (14,3)	2 (4,2)	3,429 [0,812; 14,482] 0,0937	3,833 [0,835; 17,607] 0,0841		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC), gesamt					
8 (8,2)	5 (10,4)	0,784 [0,271; 2,268] 0,6530	0,764 [0,236; 2,475] 0,6541		
Nicht-schwere UE (leicht und moderat) analysiert nach SOC und PT^{b, c}					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Gesamt					
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen	
Erbrechen (PT)					
52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	2,487 [1,201; 5,150] 0,0142		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
Otitis Media/ Mittelohrentzündung (PT)					
4 (4,1)	7 (14,6)	0,280 [0,086; 0,910] 0,0343	0,249 [0,069; 0,898] 0,0337		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AR101 N=98	Placebo N=48	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
n (%)	n (%)				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)					
Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität), gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)					
80 (81,6)	36 (75,0)	1,088 [0,902; 1,314] 0,3780	1,481 [0,646; 3,396] 0,3531	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen	
Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion), gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)					
8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	0,978 [0,279; 3,424] 0,9720		
Gastrointestinale Symptome, gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)					
82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	2,810 [1,265; 6,242] 0,0111		
Exposition mit Nahrungsmittelallergenen, gesamt & nicht-schwer (Grad ≤ 2)					
41 (41,8)	22 (45,8)	0,913 [0,620; 1,343] 0,6433	0,850 [0,424; 1,704] 0,6471		
Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation, gesamt					
11 (11,2)	2 (4,2)	2,694 [0,622; 11,676] 0,1854	2,908 [0,618; 13,680] 0,1766		
<p>a: Ein RR > 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Palforzia® (AR101) an. b: Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Palforzia® (AR101) an. c: Es wurden nur statistisch signifikante Effekte für leichte UE nach SOC und PT dargestellt.</p> <p>AESI: engl. adverse events of special interest; DBPCFC: engl. double-blind placebo-controlled food challenge; KI: Konfidenzintervall; LS: engl. least squares; MW: Mittelwert; MTD: Maximal tolerierte Dosis; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>					

Morbidität***Desensibilisierung gegen Erdnuss***

Das Ziel der kontinuierlichen Behandlung mit Palforzia® ist es, einen Zustand der klinisch relevanten Desensibilisierung gegen Erdnuss zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Dies wurde in der für die Nutzenbewertung von Palforzia® herangezogenen klinischen Studie ARC005 (POSEIDON) anhand des Tolerierens einer definierten Menge Erdnussprotein in einer DBPCFC untersucht (Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Über den Verlauf der Studie wurde die Reaktionsschwelle für Erdnussprotein unter der Behandlung mit Palforzia® deutlich erhöht, sodass zur Exit-DBPCFC mehr als zwei Drittel (68,4 %) der Probanden 1000 mg Erdnussprotein tolerierten. Demgegenüber lag dieser Anteil bei Probanden unter Placebo am Studienende bei lediglich 4,2 %. Daraus ergab sich im Vergleich beider Studienarme ein Relative Risiko (RR) von 16,420 (95 %-Konfidenzintervall (KI) = [4,200; 64,190]; p-Wert <0,0001), welches somit einen statistisch signifikanten Vorteil von Palforzia® im Vergleich zu Placebo anzeigte. Auch bei einer Provokationsdosis von 600 mg lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Palforzia® gegenüber Placebo vor, da 73,5 % der Probanden im Palforzia®-Arm und 6,3 % der Probanden im Placebo-Arm diese Erdnussmenge tolerierten. Das entsprechende RR lag bei 11,797 (95 %-KI = [3,919; 35,508]; p-Wert <0,0001). Der Anteil von Probanden, die bei der Exit-DBPCFC 300 mg Erdnussprotein tolerierten, lag im Palforzia®-Arm bei 79,6 % und im Placebo-Arm bei 22,9 %, woraus sich ein RR von 3,481 (95 %-KI = [2,053; 5,904]; p-Wert <0,0001) errechnen ließ und einen statistisch signifikanten Vorteil von Palforzia® angab. Die höchste getestete Menge von 2000 mg Erdnussprotein konnte mit 61,2 % die Mehrheit der Probanden unter Palforzia® tolerieren, während dies nur für 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm der Fall war. Der statistisch signifikante Vorteil wurde anhand eines RR von 29,479 (95 %-KI = [4,212; 206,315]; p-Wert = 0,0007) deutlich.

Die mittlere Veränderung der maximal tolerierten Dosis des Erdnussproteins von der Screening- bis zur Exit-DBPCFC (im log₁₀-Maßstab) betrug 1,38 (SD = 0,821) für die Palforzia®-Gruppe und 0,29 (SD = 0,970) für die Placebo-Gruppe. Das entsprechende Hedges' g lag bei 1,493 (95 %-KI = [1,106; 1,880]) und zeigt einen sehr großen und für betroffene Kleinkinder klinisch relevanten Behandlungseffekt an.

Erdnussallergien entwickeln sich oft in den ersten Lebensjahren und sind die häufigsten Auslöser nahrungsmittelinduzierter Anaphylaxien im Kindesalter. Auch wenn davon auszugehen ist, dass erdnussallergische Kleinkinder unter der Obhut ihrer Eltern weitestgehend vor einer Exposition mit Erdnuss geschützt sind, kann es trotz strikter Vermeidung zu einer versehentlichen Exposition mit dem Allergen kommen, das bereits in kleinen Mengen lebensbedrohliche Reaktionen verursachen kann. Eine Allergen-Immuntherapie spielt prinzipiell in der Therapie von Allergien eine entscheidende Rolle: Durch eine erfolgreiche Desensibilisierung können die Probanden ein hohes Maß an Kontrolle wiedererlangen, da schwere Reaktionen nach im Alltag auftretenden versehentlichen Expositionen bedeutsam verringert werden. Das schrittweise Erreichen eines entsprechenden klinisch relevanten Desensibilisierungsschwellenwertes (gleichbedeutend mit dem Anheben der Reaktionsschwelle) ist daher für Probanden von enormer Bedeutung.

Über den Studienverlauf der Studie ARC005 (POSEIDON) konnten Probanden unter der Therapie mit Palforzia® im Verumarm im Vergleich zu Placebo in für die Probanden relevantem Ausmaß deutlich höhere Mengen Erdnussprotein tolerieren. Die Menge von 2000 mg Erdnuss, welche zum Studienende von 61,2 % der Probanden im Palforzia® und von nur 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm toleriert wurde, liegt deutlich über der einer versehentlichen Erdnussexposition unter Realbedingungen. Somit konnte der bedeutsame und zweckmäßige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungseffekt einer Desensibilisierung gegen Erdnuss eindrucksvoll demonstriert werden. Palforzia[®] ermöglicht damit erstmals für Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine kausale Therapie der Erdnussallergie, die durch Erreichen einer bedeutsamen Desensibilisierung gegen Erdnuss schwere allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition nachweisbar verringert. Durch die erstmalig gewonnene Kontrolle kann den Patienten und Angehörigen ein stress- und angstfreier Lebens-Alltag ermöglicht werden.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Palforzia[®] für betroffene Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie ableiten.

Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

Bei Patienten mit einer Allergie können bei Exposition mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome auftreten, welche insbesondere bei Erdnussallergie lebensbedrohlich sein können. Das Ziel einer Allergen-Immuntherapie ist es, Symptomen infolge von Exposition mit dem Allergen vorzubeugen oder diese zumindest zu mildern, um insbesondere schwere und potenziell lebensbedrohliche Symptome in einem patientenrelevanten Ausmaß zu verringern (z.B. ausgelöst durch Kontamination mit Erdnussprotein-Spuren in Nahrungsmitteln).

Die Symptomschwere der allergischen Reaktion auf eine Exposition mit Erdnuss bzw. die Symptomfreiheit wurden zum einen anhand der unter dem Endpunkt „Desensibilisierung gegen Erdnuss“ beschriebenen DBPCFC ermittelt. Unabhängig von der Höhe der Provokationsdosis in der DBPCFC wurde pro Proband zusätzlich die Symptomschwere bei der maximal tolerierten Dosis (= maximale Symptomschwere) während der DBPCFC erhoben und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Die maximale Symptomschwere in der Exit-DBPCFC wurde damit unabhängig von der erreichten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein an getestetem Erdnussprotein und unabhängig von des Schweregrades der Symptome während der Screening-DBPCFC dargestellt (Tabelle 1-7).

Reduktion der Symptomschwere

In der Screening-DBPCFC zu Beginn der Studie wurden bei allen Probanden dosislimitierende, d. h. vor allem moderate und schwere Symptome festgestellt. So erlebten über alle Dosen hinweg 45,9 % der Probanden im Palforzia[®]-Arm und 54,2 % der Probanden im Placebo-Arm moderate Symptome in der Screening-DBPCFC. Schwere Symptome wurden dabei für 6,1 % der Probanden im Palforzia[®] und für 2,1 % der Probanden im Placebo-Arm berichtet. Zum Ende der Studie zeigten in der Exit-DBPCFC bei einer Dosis von bis einschließlich 1000 mg Erdnussprotein 15,3 % der Probanden in der Palforzia[®]-Gruppe eine Symptomschwere von mindestens moderat, während in der Placebo-Gruppe 47,9 % der Probanden eine mindestens moderate Symptomschwere aufwiesen. Das Relative Risiko (RR) für den Vergleich beider Behandlungsgruppen betrug 0,318 (95 %-KI = [0,183; 0,551]; $p < 0,0001$) und zeigte so einen statistisch signifikanten Vorteil von Palforzia[®] an.

In der Palforzia[®]-Gruppe zeigten während der Exit-DBPCFC zudem 2,0 % der Probanden eine mindestens schwere Symptomschwere, während in der Placebo-Gruppe 4,2 % der Probanden eine Symptomschwere von mindestens schwer aufwiesen. Das RR für den Vergleich von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Palforzia[®]- und Placebo-Behandlung bezüglich Symptomen von schwerer oder höherer Symptomschwere betrug 0,488 (95 %-KI = [0,071; 3,357]; p = 0,4658).

Erreichen von Symptomfreiheit

In der Palforzia[®]-Gruppe zeigten 60,2 % der Probanden in der Exit-DBPCFC bei allen Dosen bis 1000 mg keine Symptome. In der Placebo-Gruppe wurde hingegen bei nur 4,2 % der Probanden Symptomfreiheit festgestellt. Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ergab sich damit im RR ein statistisch hoch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Palforzia[®] (RR = 14,515; 95 %-KI = [3,705; 56,869]; p = 0,0001).

Auch bei der doppelten Dosis von bis zu 2000 mg war ein ähnlicher Unterschied erkennbar. So zeigten etwa die Hälfte (51,0 %) der Probanden unter Palforzia[®] bei der Exit-DBPCFC keine Symptome, während der Anteil von Probanden unter Placebo erneut bei lediglich 4,2 % lag. Beim Vergleich von Interventions- und Placebo-Arm zeigte sich weiterhin der statistisch signifikante Vorteil von Palforzia[®] gegenüber Placebo (RR = 12,315; 95 %-KI = [3,131; 48,445]; p = 0,0003).

Gesamtschau für Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptomfreiheit

Bis zur Zulassungserweiterung von Palforzia[®] existierte keine effektive Therapie für Kleinkinder mit Erdnussallergie: Der aktuelle Versorgungsstandard kombinierte lediglich eine strikte Erdnusskarenz und das Vorhalten eines Adrenalin-Autoinjektors durch die Eltern zur Behandlung allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition. Versehentliche Expositionen können trotz strikter Erdnussvermeidung der Betroffenen auftreten und stellen nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität, sondern auch eine Gefährdung der psychischen und physischen Gesundheit dar. Durch ihre Erdnussallergie leiden Kleinkinder unter potenziell schweren allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnussallergen. Durch die strikte Erdnusskarenz und die grundsätzliche Angst vor einer versehentlichen Exposition und deren potenziellen schweren Folgen leidet zudem auch das Umfeld der betroffenen Kleinkinder unter der Allergie indirekt mit. Des Weiteren ist die Symptomschwere einer Reaktion ist nicht vorhersagbar. So kann bei einem Probanden mit zuletzt leichter Reaktion bei erneuter Exposition mit Erdnuss Spuren eine lebensbedrohliche Symptomatik auftreten. Daher sind (a) die Reduktion der Symptomschwere sowie insbesondere (b) die Freiheit von Symptomen nach versehentlicher Erdnussexposition zentrale Therapieziele, um die Last der Erkrankung für die Betroffenen bzw. ihrer Eltern zu lindern und ihnen gleichzeitig auch die Angst vor schwereren Reaktionen zu nehmen.

Die Ergebnisse der ARC005 (POSEIDON) zeigen eindrucksvoll, dass Palforzia[®] im Vergleich zu Placebo bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren statistisch signifikant wirksamer ist, um die Symptomschwere bei Probanden mit Erdnussallergie zu reduzieren und sogar eine Symptomfreiheit nach der Simulation einer versehentlichen Exposition mittels DBPCFC zu erreichen. Damit ermöglicht Palforzia[®] mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung auch Kleinkindern erstmals den Zugang zu einer kausalen Therapie, die diesen therapeutischen Bedarf signifikant und bedeutsam adressiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Endpunkt „Reduktion der Symptomschwere und Erreichen von Symptombfreiheit“ ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Palforzia® für betroffene Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie ableiten.

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung. Alle unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden UE (SUE) wurden in der Studie ARC005 (POSEIDON) gemäß MedDRA (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 21.1 kodiert und nach SOC (engl. System Organ Class) und PT (engl. Preferred Term) klassifiziert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschuss (engl. Data and Safety Monitoring Committee, DSMC) geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden somit nach allgemeinen und international anerkannten unabhängigen Standards vorgenommen.

Gesamtraten UE, analysiert nach SOC und PT

Grundsätzlich zeigten sich bei der Behandlung von Kleinkindern mit Palforzia® keine neuen Sicherheitssignale gegenüber bisherigen Erfahrungen aus klinischen Studien und dem Praxisalltag zur Behandlung von Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren. Hinsichtlich der meisten Kategorien war die Sicherheit von Palforzia® in der Studie ARC005 (POSEIDON) bei der Behandlung von Kleinkindern mit der von Placebo vergleichbar.

Insgesamt traten im Verlauf der Studie bei 98,0 % der Probanden unter Palforzia® und bei 97,9 % der Probanden unter Placebo UE auf. Damit war der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (RR = 1,000; 95 %-KI = [0,951; 1,052]; p = 0,9865). Die überwiegende Mehrheit dieser UE war von leichter oder moderater Ausprägung, sodass die Ergebnisse für nicht-schwere UE vergleichbar waren. Auch für den geringen Anteil an schweren UE, welche bei 5,1 % der Probanden unter Palforzia® und 4,2 % der Probanden unter Placebo auftraten, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet (RR = 1,224; 95 %-KI = [0,246; 6,084]; p = 0,8044). Darüber hinaus wurden bei lediglich 6,1 % der Probanden im Palforzia®-Arm und bei 4,2 % der Probanden im Placebo-Arm SUE erfasst, welche sich zwischen beiden Armen ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschieden (RR = 1,469; 95 %-KI = [0,308; 7,011]; p = 0,6293).

Lediglich in zwei der SOC waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Palforzia®-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen (Tabelle 1-7). Das betraf zum einen die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Diese UE traten bei 83,7 % der Probanden der Palforzia®-Gruppe auf. Von den Probanden unter Placebo waren 64,6 % von UE des Gastrointestinaltrakts betroffen. Diese UE waren entweder leicht oder moderat im Schweregrad, schwere UE traten in dieser SOC nicht auf (siehe auch Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)). Für den Vergleich der Palforzia®-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zuungunsten von Palforzia[®] an. Innerhalb dieser SOC trat weiterhin bei 53,1 % der mit Palforzia[®] behandelten Probanden Erbrechen (PT) auf. Im Placebo-Arm betrug der Anteil 31,3 %. Dementsprechend ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für diesen PT zugunsten von Placebo (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238). Insgesamt führten UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei nur 5,1 % der Probanden unter Palforzia[®] zum Therapieabbruch. Dieser Unterschied war im Vergleich zum Placebo-Arm, in dem keine Therapieabbrüche auftraten, nicht statistisch signifikant (RR = 5,444, 95 %-KI = [0,307; 96,481]; p = 0,2479).

Bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in dem PT „Otitis Media/Mittelohrentzündung“. In der Palforzia[®]-Gruppe waren lediglich 4,1 % der Probanden davon betroffen, während in der Placebo-Gruppe für 14,6 % der Probanden eine Otitis Media berichtet wurde. Das entsprechende RR für Otitis Media/Mittelohrentzündung (PT) im Vergleich der Palforzia[®]-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug 0,280 (95 %-KI = [0,086; 0,910]; p = 0,0343). Der statistisch signifikante Unterschied war für diesen PT zugunsten von Palforzia[®].

Nicht-schwere UE (leicht und moderat) analysiert nach SOC und PT

Wie bei den Gesamtraten UE analysiert nach SOC und PT waren auch bei den nicht-schweren UE (leicht und moderat) lediglich in den zwei bereits beschriebenen SOC statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Palforzia[®]-Gruppe und der Placebo-Gruppe zu erkennen (Tabelle 1-7). Dabei traten bei 83,7 % der Probanden unter Palforzia[®] UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf. Von den Probanden unter Placebo waren 64,6 % von UE des Gastrointestinaltrakts betroffen. Für den Vergleich der Palforzia[®]-Gruppe mit der Placebo-Gruppe betrug das RR für leichte und moderate UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ 1,296 (95 %-KI = [1,032; 1,626]; p = 0,0254) und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palforzia[®] an. Innerhalb dieser SOC trat weiterhin bei 53,1 % der mit Palforzia[®] behandelten Probanden Erbrechen (PT) von leichtem und moderatem Schweregrad auf. Im Placebo-Arm betrug der Anteil 31,1 %. Dementsprechend ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für nicht-schweres Erbrechen (PT) zuungunsten von Palforzia[®] (RR = 1,698; 95 %-KI = [1,073; 2,687]; p = 0,0238).

Da es sich auch bei den UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ um überwiegend leichte und modere Ereignisse handelte, ergab sich wie für die Gesamtraten ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für den PT „Otitis Media/Mittelohrentzündung“. Die Patientenanteile entsprachen daher derer der Gesamtraten (siehe oben). Das entsprechende RR für Otitis Media im Vergleich der Palforzia[®]-Gruppe zur Placebo-Gruppe betrug somit erneut 0,280 (95 %-KI = [0,086; 0,910]; p = 0,0343). Der statistisch signifikante Unterschied war für diesen PT zugunsten von Palforzia[®].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenüberstellung der UE der Studien ARC005 (POSEIDON) und ARC003 (PALISADE)

Tabelle 1-8: Gegenüberstellung ausgewählter unerwünschter Ereignisse im Verlauf der Studien ARC005 (POSEIDON) und ARC003 (PALISADE)

Studie	ARC005			ARC003 ^b		
	AR101 N=98	Placebo N=48	RR ^a [95%-KI] p-Wert	AR101 N=372	Placebo N=124	RR ^a [95%-KI] p-Wert
Gesamte Behandlungsphase	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	6 (6,1)	2 (4,2)	1,469 [0,308; 7,011] 0,6293	8 (2,2)	1 (0,8)	2,67 [0,34; 21,11] 0,462
Schwere UE (Symptomschwere ≥ schwer)	5 (5,1)	2 (4,2)	1,224 [0,246; 6,084] 0,8044	16 (4,3)	1 (0,8)	5,33 [0,71; 39,81] 0,085
UE, die zum Therapieabbruch führten	6 (6,1)	0 (0,0)	6,434 [0,370; 111,904] 0,2014	43 (11,6)	2 (1,6)	7,17 [1,76; 29,15] <0,001
Systemische allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)	8 (8,2)	4 (8,3)	0,980 [0,310; 3,092] 0,9720	53 (14,3)	4 (3,2)	4,42 [1,63; 11,96] <0,001
Schwere systemische allergische Reaktion	0 (0)	0 (0)	–	1 (0,3)	0 (0)	1,01 [0,04; 24,53] 0,728
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ^c	82 (83,7)	31 (64,6)	1,296 [1,032; 1,626] 0,0254	319 (85,75)	86 (69,35)	1,2364 [1,0921; 1,3998] <0,0001
Erbrechen (PT)	52 (53,1)	15 (31,3)	1,698 [1,073; 2,687] 0,0238	138 (37,1)	47 (37,9)	–
Abdominalschmerz (PT)	1 (1,0)	1 (2,1)	–	194 (52,2)	30 (24,2)	2,16 [1,56; 2,99]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	ARC005			ARC003 ^b		
						<0,001
Schmerzen Oberbauch (PT)	14 (14,3)	4 (8,3)	1,714 [0,596; 4,929] 0,3172	152 (40,9)	26 (21,0)	1,95 [1,36; 2,80] <0,001
Oraler Pruritus (PT)	10 (10,2)	2 (4,2)	2,449 [0,558; 10,741] 0,2351	151 (40,6)	20 (16,1)	2,52 [1,65; 3,83] <0,001
Parästhesie oral (PT)	1 (1,0)	–	–	65 (17,5)	8 (6,5)	2,71 [1,34; 5,48] 0,005
Engegefühl des Halses (PT)	n.b.	–	–	86 (23,1)	8 (6,5)	3,58 [1,79; 7,18] <0,001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	8 (8,2)	5 (10,4)	0,784 [0,271; 2,268] 0,6530	48 (12,9)	3 (2,4)	5,33 [1,69; 16,82] 0,001

a: Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für die Behandlung mit Palforzia® (AR101) an.

b: Berechnungen aus dem Beschluss der bereits vom G-BA bewerteten Indikation von Palforzia® (AR101) für Kinder im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren

c: Berechnungen für die ARC003 aus Modul 4 des Dossiers zu Palforzia® (AR101) für die Indikation Kinder im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis; n.b.: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; PT: engl. Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: engl. System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis.

Gesamtschau zur Sicherheit

In der Studie ARC005 (POSEIDON) zeigten sich insgesamt sowohl bei Probanden unter Palforzia[®] als auch bei Probanden unter Placebo verschiedene UE. Diese waren in beiden Behandlungsarmen in der überwiegenden Mehrheit von leichtem und moderatem Schweregrad. Nur sehr wenige und zwischen Palforzia[®] und Placebo vergleichbare Patientenanteile zeigten darüber hinaus schwere oder schwerwiegende UE. Lediglich in einer SOC (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) zeigten sich statistisch signifikante Nachteile von Palforzia[®] im direkten Vergleich zu Placebo, welche ebenfalls nur leicht und moderat im Schweregrad waren. Gleiches galt für eine weitere SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen) mit einem statistisch signifikanten Vorteil von Palforzia[®]. Sämtliche weiteren aufgetretenen UE waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch traten unter Palforzia[®] nicht statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche auf. Insgesamt konnten bei Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren unter der Behandlung mit Palforzia[®] weder eine größere Häufigkeit noch eine Veränderung in der Ausprägung unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. So ergaben sich weder Hinweise für einen Zusatznutzen noch für einen höheren Schaden (siehe Tabelle 1-7).

Grundsätzlich sind die für Kleinkinder in der Studie ARC005 (POSEIDON) beobachteten UE mit denen vergleichbar, welche für ältere Kinder im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren in der vergleichbaren Studie ARC003 (PALISADE) dokumentiert wurden. Jedoch war bei den älteren Kindern (ARC003, PALISADE) das Auftreten von UE in mehreren Kategorien statistisch signifikant zum Nachteil von Palforzia[®] (siehe Tabelle 1-8). Dies traf auf mehrere SOC bzw. PT zu. Auch die Therapieabbrüche aufgrund von UE waren im Gegensatz zur Anwendung bei Kleinkindern (ARC005, POSEIDON) bei Kindern der Studie ARC003 (PALISADE) statistisch signifikant höher unter Palforzia[®] als unter Placebo.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den UE von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren (ARC005, POSEIDON) und Kindern ab einem Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren (ARC003, PALISADE) verdeutlicht, dass sich aus der frühzeitigen Intervention mit Palforzia[®] ein Vorteil für Kleinkinder im Vergleich zu älteren Kindern ergeben kann: Kleinkinder befinden sich in einer Phase, in der weniger und vor allem weniger schwere unerwünschte Ereignisse unter der Therapie auftreten (siehe Tabelle 1-8). Damit unterstreichen die Ergebnisse bezüglich der Sicherheit von Palforzia[®] im vorliegenden Anwendungsgebiet die Vorteile des unter Modul 3 näher erläuterten „Window of Opportunity“: In diesem Zeitfenster kann bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine entsprechend frühe Allergen-Immuntherapie erfolgreich den weiteren Verlauf der Allergie positiv im Sinne einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion beeinflussen. Die damit verbundene erhöhte Effektivität im „Window of Opportunity“ geht einher mit einer höheren Sicherheit und Verträglichkeit bei der frühen Anwendung von Palforzia[®] zur oralen Immuntherapie bei allergischen Kleinkindern von 1 bis einschließlich 3 Jahren (siehe Modul 3).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Behandlung mit Palforzia[®] nicht zu einem bedeutsam häufigeren Auftreten von UE führte. Diese Ergebnisse unterstreichen das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Palforzia[®] für Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für die Endpunkte zur Sicherheit ein Zusatznutzen nicht belegen.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Palforzia[®] ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.</p> <p>Die Anwendung von Palforzia[®] hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p>	Beträchtlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

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

Die Vorlage des Dossiers zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Palforzia[®] zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie über die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (Placebo) erfolgt ohne Anerkenntnis einer diesbezüglichen Rechtspflicht; der pharmazeutische Unternehmer stellt eine Dossierpflicht von Palforzia[®] grundsätzlich in Frage. Dies begründet sich mit der Eigenschaft von Palforzia[®] als (*therapeutischem*) *Solisten* und der diesbezüglichen Rechtsprechung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bundessozialgerichts¹. Die Stallergenes GmbH verweist ausdrücklich auf den anhängigen Rechtsstreit beim LSG Berlin-Brandenburg zum Aktenzeichen L 9 KR 74/24 KL und die dort begehrte Feststellung, dass bereits die Erstbewertung² von Palforzia[®] mangels Rechtsgrundlage unwirksam ist.

Aufgrund des rechtswidrigen Beschlusses über die Erstbewertung fehlt es zugleich an einer hinreichenden Rechtsgrundlage für die vorliegende Nutzenbewertung. Eine Nutzenbewertung aufgrund der Zulassung eines neuen Anwendungsgebiets (5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerFO G-BA) setzt nämlich eine wirksame vorangegangene Nutzenbewertung (Erstbewertung) für das ursprüngliche Anwendungsgebiet voraus. Ohne wirksame Erstbewertung ist keine der in 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerFO G-BA für die hier vorgenommene Folgebewertung einschlägig.

Der pharmazeutische Unternehmer weist zudem darauf hin, dass nach seiner Auffassung auch die mit dem ALBVVG vorgenommenen Änderungen³ nicht zu einer Dossierpflicht von Palforzia[®] führen. Stallergenes behält sich eine weitere diesbezügliche gerichtliche Überprüfung der Dossierpflicht ausdrücklich vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Erdnussallergie ist eine schwere chronische Erkrankung, deren bisheriges Management für Patienten von 1 bis einschließlich 3 Jahren in Deutschland auf strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition limitiert ist. Das stets präsente Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition trotz alltäglichen Einschränkungen führt zu einem erhöhten Stresserleben, Angstzuständen und einer Beeinträchtigung des Alltags von Betroffenen und Eltern. Der derzeitige Versorgungsstandard der Erdnussallergie für Patienten von 1 bis einschließlich 3 Jahren stellt keine Therapie der zugrunde liegenden Krankheit dar: Ohne eine kausale Therapie treten weiterhin potenziell schwere allergische Reaktionen nach Erdnussexposition auf.

Der hohe therapeutische Bedarf nach einer Therapie, die die Krankheit kausal behandelt und dadurch nachweisbar insbesondere schwere allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss im Alltag bedeutsam verringern kann, wird mit Palforzia[®] erfolgreich adressiert. Die Behandlung mit Palforzia[®] ist wirksam, weist ein konsistentes, kontrollierbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil auf und wird von den behandelten Patienten bzw. ihren Eltern in überwiegendem Maße befürwortet, wie bereits in der zugelassenen Indikation für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren gezeigt werden konnte. Damit stellt Palforzia[®] eine bedeutende Behandlungsoption in der derzeit alternativlosen und unzureichenden Behandlung

¹ BSG, Urteil vom 22.02.2023, B 3 KR 14/21 R.

² G-BA, Beschluss vom 07.04.2022 über die Nutzenbewertung von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen im Anwendungsgebiet Erdnussallergie ≥ 4 Jahre.

³ Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) vom 19.07.2023, BGBl 2023 I Nr. 197, Seite 1; dort insbesondere Artikel 2 Nr. 3 lit. A) und Artikel 6.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Erdnussallergie für die vulnerable Patientengruppe der Kleinkinder dar. Die orale Immuntherapie mit Palforzia® kann den Schweregrad von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss reduzieren und verringert damit nachweislich die Krankheitslast der Kleinkinder.

In der hier bewerteten Population von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren ist der Behandlungseffekt in Wirksamkeit und Sicherheit nochmals deutlich verbessert. Zum einen tolerierten in der pivotalen Studie ARC005 (POSEIDON) mehr als die Hälfte (61,2 %) der eingeschlossenen Probanden im Verum-Arm eine Provokationsdosis von 2000 mg Erdnussprotein und über zwei Drittel (68,4 %) konnte eine klinisch relevante Menge von 1000 mg Erdnussprotein tolerieren. Darüber hinaus wiesen etwa die Hälfte (51,0 %) der Probanden bei 2000 mg Erdnussprotein und 60,2 % der Probanden bei 1000 mg Erdnussprotein während der DBPCFC keinerlei Symptome (Symptomfreiheit) auf. Zum anderen traten bei Kleinkindern (ARC005, POSEIDON) weniger Nebenwirkungen auf als bei Kindern ab einem Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren (ARC003, PALISADE), insbesondere die systemischen allergischen Reaktionen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Dies war dagegen bei Patienten von 4 bis 17 Jahren der Fall. Darüber hinaus gibt es Hinweise für weitere positive Langzeiteffekte: Neben dem nachgewiesenen Behandlungseffekt von Palforzia® zur Erhöhung der tolerierten Erdnussmenge kann jenes frühe therapeutische Eingreifen die weitere Entwicklung oder Verschlimmerung der Erdnussallergie verhindern und eine langanhaltende, nachhaltige Toleranzinduktion bewirken („Window of Opportunity“).

Damit deckt Palforzia® erfolgreich den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten. In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für die Zielpopulation von Palforzia®, Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

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

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

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

Die Erdnussallergie ist eine ernste Erkrankung, bei der Betroffene bereits nach Exposition mit Spuren von Erdnuss schwere, potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen entwickeln können. In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern. 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 ihrem Schweregrad von leicht (z.B. Juckreiz, Urtikaria) bis lebensbedrohlich (systemische allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock) und können damit auch tödlich verlaufen. In Deutschland reagieren schätzungsweise 0,5 – 1,1 % der Kinder allergisch auf Erdnuss, wobei sich die Krankheit normalerweise in der frühen Kindheit entwickelt und im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien meist lebenslang bestehen bleibt. Die systemische bzw. anaphylaktische Reaktionen auslösende Allergenmenge ist dabei intraindividuell unterschiedlich und z.B. abhängig von möglicherweise vorhandenen Augmentationsfaktoren. Auch der Schweregrad der Reaktion korreliert nicht direkt mit der aufgenommenen Menge an Erdnussallergen. Eine hohe Wahrscheinlichkeit einer primären Erdnussallergie lässt sich bei unklarer Anamnese serologisch aus einem s-IgE-Spiegel > 42 kU/L ableiten. Erhöhte IgE-Spiegel gegen die Speicherproteine Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 und Ara h 6 deuten dabei auf ein Risiko systemischer bzw. anaphylaktischer Reaktionen bei Exposition hin. Somit besteht für die Erdnussallergie ein hoher medizinischer Bedarf für eine möglichst früh einsetzende und wirksame Behandlung.

Für Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren steht bisher keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, welche die zugrundeliegende Ursache einer Erdnussallergie adressiert. Daher beschränkt sich der aktuelle Versorgungsstandard von Patienten mit Erdnussallergie im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die aktive strikte Vermeidung von Erdnüssen und die Behandlung allergischer Symptome nach versehentlicher Exposition. Erdnuss wird als Zusatzstoff in den unterschiedlichsten Nahrungsmitteln verwendet und die Kennzeichnung möglicher Spuren von Erdnuss (z.B. durch Kreuzkontaminationen) ist in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deutschland nicht verpflichtend. Daher kommt es in Deutschland trotz aktiver Vermeidung zu allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss. Bereits geringste Mengen Erdnussprotein können dabei zu potenziell lebensbedrohlichen Reaktionen führen. Insbesondere bei Kleinkindern führt eine Erdnussallergie zu enormen Herausforderungen und Belastungen im Alltag: Die Kleinkinder selbst leiden direkt unter den Symptomen der allergischen Reaktion. Die Familien der Patienten leiden indirekt unter der dauerhaften Angst vor potenziell gravierenden Reaktionen in verschiedenen Situationen des täglichen Lebens, die außerhalb der eigenen Kontrolle liegen.

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

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

Die Erdnussallergie ist eine schwere chronische Erkrankung, deren gegenwärtiges Management für Patienten von 1 bis einschließlich 3 Jahren in Deutschland auf strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition limitiert ist. Das stets präsente Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlicher Erdnusseexposition in Zusammenhang mit den notwendigen alltäglichen Einschränkungen, führt zu einer erhöhten Belastung, Angstzuständen und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens – der Patienten und indirekt ihrer Familien. Der derzeitige Versorgungsstandard der Erdnussallergie für Patienten von 1 bis einschließlich 3 Jahren stellt keine Therapie der zugrunde liegenden Krankheit dar: Ohne eine kausale Therapie treten weiterhin potenziell gravierende allergische Reaktionen nach Exposition mit Erdnuss auf.

Der hohe therapeutische Bedarf nach einer Therapie, die die Krankheit kausal behandelt und dadurch nachweisbar allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss im Alltag bedeutsam verringert, wird mit Palforzia® erfolgreich adressiert. Die Behandlung mit Palforzia® ist wirksam, weist ein konsistentes, kontrollierbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil auf und wird von den behandelten Patienten sowie ihren Eltern in überwiegendem Maße befürwortet, wie schon in der bereits zugelassenen Indikation für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren gezeigt werden konnte. Damit stellt Palforzia® eine bedeutende Behandlungsoption in der derzeit alternativlosen und unzureichenden Behandlung der Erdnussallergie dar. Die desensibilisierende Therapie mit Palforzia® kann den Schweregrad von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss reduzieren und verringert damit nachweislich die Krankheitslast der Betroffenen.

In der hier bewerteten Population von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren ist der Behandlungseffekt in Wirksamkeit und Sicherheit nochmals deutlich verbessert. Zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einen zeigten in der pivotalen Studie ARC005 (POSEIDON) etwa die Hälfte (51 %) der eingeschlossenen Probanden nach 12 Monaten unter der Behandlung mit Palforzia® keine Symptome einer allergischen Reaktion bei Simulation einer versehentlichen Exposition mit 2000 mg Erdnussprotein. Zum anderen traten wesentlich weniger behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf, insbesondere die systemischen allergischen Reaktionen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 1-7). Darüber hinaus gibt es Hinweise für weitere positive Langzeiteffekte: Neben dem nachgewiesenen Behandlungseffekt von Palforzia® zur Erhöhung der tolerierten Erdnussmenge kann jenes frühe therapeutische Eingreifen die weitere Entwicklung oder Verschlimmerung der Erdnussallergie verhindern und eine länger andauernde, nachhaltige Toleranzinduktion bewirken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Palforzia® ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.	9.956 bis 22.695
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der Angaben des GKV-SV für das Jahr 2021 berechnet, für welches die aktuellsten Bevölkerungszahlen verfügbar waren		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<p>Palforzia® ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.</p> <p>Die Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p>	<p>Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.</p>	Beträchtlich	9.956 bis 22.695
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Palforzia [®] ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia [®] hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.	2.553,19 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<p>Palforzia® ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert.</p> <p>Die Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p>	Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	105,19 € ^b (Adrenalin)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Es wird empfohlen, den Patienten zwei Pens zu verschreiben</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Informationen wurden der Produktinformation von Palforzia[®] entnommen.

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 1-14, Tabelle 1-15, Tabelle 1-16, Tabelle 1-17 und Tabelle 1-18 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und endend bei 3 mg für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren und endend bei 6 mg für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren (s. Tabelle 1-14).

Tabelle 1-14: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren

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

Tabelle 1-15: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren

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

Für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren und für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren wird die gleiche Packung für die initiale Aufdosierung verwendet.

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 während der initialen Aufdosierung von Palforzia[®] mindestens die 1-mg-Einzeldosis (im Alter von 1 bis 3 Jahren) oder mindestens die 3-mg-Einzeldosis (im Alter von 4 bis 17 Jahren), tolerieren, müssen zur Einleitung der Dosissteigerung wieder in die spezialisierte Gesundheitseinrichtung kommen. Falls möglich, sollte die Dosissteigerung am Tag nach der initialen Aufdosierung beginnen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Dosissteigerungsphase

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

Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren

Die Dosissteigerung besteht aus 12 Dosisstufen. Sie wird mit einer Dosis von 1 mg (Stufe 0) begonnen und bis zu Stufe 11 hochdosiert (siehe Tabelle 1-16).

Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren

Die Dosissteigerung besteht aus 11 Dosisstufen. Sie wird mit einer Dosis von 3 mg begonnen (Stufe 1) und bis zu Stufe 11 hochdosiert (siehe Tabelle 1-17). 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 1-16 und Tabelle 1-17 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 1-16 und Tabelle 1-17 dargestellt durchlaufen.

Tabelle 1-16: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung bei Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren

Dosisstufe	Gesamte Tagesdosis	Darreichung der Dosis (Kapsel­farbe)	Dauer der Dosis (Wochen)
0	1 mg	1 x 1-mg-Kapsel (rot)	2
1	3 mg	3 x 1-mg-Kapseln (rot)	2
2	6 mg	6 x 1-mg-Kapseln (rot)	2
3	12 mg	2 x 1-mg-Kapseln (rot) 1 x 10-mg-Kapsel (blau)	2
4	20 mg	1 x 20-mg-Kapsel (weiß)	2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisstufe	Gesamte Tagesdosis	Darreichung der Dosis (Kapselfarbe)	Dauer der Dosis (Wochen)
5	40 mg	2 x 20-mg-Kapseln (weiß)	2
6	80 mg	4 x 20-mg-Kapseln (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-Kapseln (weiß) 1 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
9	200 mg	2 x 100-mg-Kapseln (rot)	2
10	240 mg	2 x 20-mg-Kapseln (weiß) 2 x 100-mg-Kapseln (rot)	2
11	300 mg	1 x 300-mg-Beutel	2

Tabelle 1-17: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung bei Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren

Dosisstufe	Gesamte Tagesdosis	Darreichung der Dosis (Kapselfarbe)	Dauer der Dosis (Wochen)
1	3 mg	3 x 1-mg-Kapseln (rot)	2
2	6 mg	6 x 1-mg-Kapseln (rot)	2
3	12 mg	2 x 1-mg-Kapseln (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-Kapseln (weiß)	2
6	80 mg	4 x 20-mg-Kapseln (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-Kapseln (weiß) 1 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
9	200 mg	2 x 100-mg-Kapseln (rot)	2
10	240 mg	2 x 20-mg-Kapseln (weiß)	2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisstufe	Gesamte Tagesdosis	Darreichung der Dosis (Kapselfarbe)	Dauer der Dosis (Wochen)
		2 x 100-mg-Kapseln (rot)	
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 1-16 und Tabelle 1-17 nicht tolerieren (siehe Anweisungen zur Dosisänderung).

Erhaltungstherapie

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

Die Erhaltungsdosis Palforzia® beträgt 300 mg Erdnussprotein täglich.

Tabelle 1-18: 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® für die Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren vor. Zur Dauer einer über 24 Monate hinausgehenden Behandlung kann keine Empfehlung gegeben werden.

Derzeit liegen Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 12-monatige Behandlung mit Palforzia® für die Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren vor. Zur Dauer einer über 12 Monate hinausgehenden Behandlung kann keine Empfehlung gegeben werden.

Bei einem Behandlungsabbruch bleibt die erreichte Wirksamkeit wahrscheinlich nicht erhalten. Wenn die Behandlung mit Palforzia® abgebrochen wird, müssen die Patienten weiterhin jederzeit selbst injizierbares Adrenalin mit sich führen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-19 angegebenen Richtlinien.

Tabelle 1-19: 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 1-16 und Tabelle 1-17 beschrieben wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Palforzia®-Therapie bei Kindern mit Erdnussallergie im Alter von unter einem Jahr 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.

Palforzia® muss früher als 2 Stunden vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Gegenanzeigen

- Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma (siehe Abschnitt 5.1)
- Anamnestisch bekanntes Nahrungsmittelprotein-induziertes Enterokolitisyndrom (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES) in den letzten 12 Monaten (gilt für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren, siehe Abschnitt 5.1)
- Anamnestisch bekannte Gedeihstörung (gilt für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren, siehe Abschnitt 5.1) 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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 Studienbetreuende 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 abzubrechen.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 und/oder Betreuende müssen geschult werden, um die Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen zu erkennen. Die Patienten, deren Angehörigen und/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 Kofaktoren (z. B. körperliche Anstrengung, Menstruation, Stress, Müdigkeit, Schlafmangel, Fasten, Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln oder Alkoholkonsum) vorliegen. Die Patienten und/oder Betreuende müssen proaktiv über das mögliche erhöhte Anaphylaxie-Risiko bei Vorliegen solcher veränderbarer oder nicht veränderbarer Kofaktoren beraten werden. Bei Bedarf ist im Einzelfall die Zeit der Einnahme anzupassen, um veränderbare Kofaktoren zu vermeiden. Wenn eine Vermeidung veränderbarer Kofaktoren nicht möglich ist oder wenn nicht veränderbare Kofaktoren vorliegen, sollte eine vorübergehende Aussetzung oder Verringerung der Palforzia®-Dosis erwogen werden. Tabelle 1-20 enthält Anleitungen zu empfohlenen Maßnahmen zur Minderung der mit Kofaktoren verbundenen Risiken während der Behandlung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Anleitungen zur Handhabung von Kofaktoren

Veränderbare Kofaktoren	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 (einschließlich alkoholhaltiger Arzneimittel)	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 Kofaktoren	
Interkurrente Erkrankung	Patienten sollen angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie ihre nächste Palforzia®-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.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierBegleiterkrankungen

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 bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie) in allen Altersgruppen oder bei Nahrungsverweigerung und Gedeihstörung, insbesondere festgestellt bei Kleinkindern und jüngeren Patienten (im Alter von 1 bis 3 Jahren), sollte die Möglichkeit einer Diagnose von IgE- oder nicht IgE-vermittelten gastrointestinalen Erkrankungen wie EoE in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus sollte bei Kleinkindern mit signifikanten Nahrungsmittel-assoziierten gastrointestinalen Symptomen ein FPIES, eine Nahrungsmittel-assoziierte, nicht IgE-vermittelte gastrointestinale Erkrankung, die bei Kleinkindern auftreten kann, 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

Bei Patienten mit einer akuten schweren Entzündung des Mundes oder der Speiseröhre oder mit oralen Wunden besteht ein erhöhtes Risiko für schwere systemische allergische Reaktionen nach der Einnahme von Erdnussprotein. Bei diesen Patienten sollte die Einleitung der Behandlung aufgeschoben und eine laufende Behandlung vorübergehend unterbrochen werden, um die Heilung der Mundhöhle zu ermöglichen.

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 allergischen 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils für die Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren

Die häufigsten Nebenwirkungen (aller Schweregrade) sind Urtikaria (30,6 %), Husten (20,4 %), Erythem (19,4 %), Niesen (16,3 %), Abdominalschmerz (15,3 %), Erbrechen (15,3 %) und Rhinorrhöe (14,3 %).

Die Inzidenz der Nebenwirkungen war bei der Dosissteigerung (68,4 %) höher als bei der initialen Aufdosierung (15,3 %) und der Erhaltungsbehandlung (34,5 %).

6,1 % der Teilnehmer setzten das Prüfpräparat aufgrund von einer oder mehreren Nebenwirkungen ab. Mit 5 (5,1 %) betroffenen Teilnehmern waren gastrointestinale Störungen der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung: Jeweils 1 (1,0 %) Teilnehmer mit abdominalen Beschwerden, Abdominalschmerz, Aufstoßen, Regurgitation und Erbrechen. Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalbeschwerden waren bei 4 (4,1 %) Studienteilnehmern der Grund für den Abbruch der Behandlung: 2 (2,0 %) Studienteilnehmer mit Husten und je 1 (1,0 %) Studienteilnehmer mit Asthma und Räuspern.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils für die Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren

Die häufigsten Nebenwirkungen (aller Schweregrade) sind Abdominalschmerz (49,5 %), Rachenreizung (41,4 %), Pruritus (33,9 %), Übelkeit (33,3 %), Urtikaria (28,7 %), Erbrechen (28,5 %), oraler Pruritus (26,0%), Schmerzen im Oberbauch (22,9 %) und abdominale Beschwerden (22,8 %).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war während der Dosissteigerung (85,9 %) größer als während der initialen Aufdosierung (45,7 %) und der Erhaltungsphase (57,9 %).

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.

11,8 % der Studienteilnehmer setzten das Prüfpräparat aufgrund von 1 oder mehreren unerwünschten Ereignissen ab, hauptsächlich während der Dosissteigerung. Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Dosissteigerung zum Abbruch der Behandlung führten, waren Abdominalschmerz (2,6 %), Erbrechen (2,3 %), Übelkeit (1,5 %) und systemische allergische Reaktion (1,1 %) einschließlich Anaphylaxie.

Insgesamt entsprach das Muster der unerwünschten Ereignisse bei den 1- bis 3-jährigen Teilnehmern dem, der bei den 4- bis 17-jährigen Teilnehmern beobachteten Muster. Die Intensität der unerwünschten Ereignisse war jedoch bei den jüngeren Studienteilnehmern weniger schwer (51,0 % der unerwünschten Ereignisse bei den 1- bis 3-jährigen Studienteilnehmern als leicht eingestuft gegenüber 39,4 % der unerwünschten Ereignisse bei den 4- bis 17-jährigen Studienteilnehmern als leicht eingestuft). Außerdem wurden weniger unerwünschte Ereignisse auf die Behandlung mit Palforzia® zurückgeführt (75,5 % der unerwünschten Ereignisse bei den 1- bis 3-jährigen Studienteilnehmern als in Zusammenhang

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

stehend eingestuft gegenüber 90,4 % bei den 4- bis 17-jährigen Studienteilnehmern). Anaphylaktische Reaktionen (systemische allergische Reaktion) verliefen ebenfalls leichter und standen seltener im Zusammenhang mit der Behandlung mit Palforzia®. In der ARC005-Studie mit Kleinkindern traten keine schweren anaphylaktischen Reaktionen (Anaphylaxie, schwere systemische allergische Reaktion) auf.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1-21 basiert auf Daten aus placebokontrollierten 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 abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1-21: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen (Alter 1–17 Jahre)

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Sehr häufig</i>	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr häufig</i>	Husten Rachenreizung Engegefühl des Halses Allergische Rhinitis Schmerzen im Oropharynx Niesen Nasenverstopfung
	<i>Häufig</i>	Dyspnoe Giemen Dysphonie Räuspern Parästhesie im Pharynxbereich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>	Erbrechen Abdominalschmerz Übelkeit Oraler Pruritus Parästhesie oral
	<i>Häufig</i>	Dyspepsie Diarrhö Dysphagie Hypersalivation Cheilitis Schwellung im Mund Mundulzeration
	<i>Gelegentlich</i>	Eosinophile Ösophagitis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig</i>	Brustkorbbeschwerden Schwellendes Gesicht Hitzegefühl Ermüdung/Fatigue Fremdkörpergefühl
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Häufig</i>	Angst
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig</i>	Pruritus Urtikaria Ausschlag
	<i>Häufig</i>	Angioödem Ekzem
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Augenjucken Schwellung des Auges Tränensekretion verstärkt Konjunktivitis allergisch
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Häufig</i>	Ohrenjucken

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.

Für die Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren

Systemische allergische Reaktionen jeglicher Schweregrade wurden bei 8,2 % der mit Palforzia® behandelten Studienteilnehmer berichtet, darunter 0 % während der initialen Aufdosierung, 2,0 % während der Dosissteigerung und 6,9 % während der Erhaltungstherapie. Von den insgesamt 9 systemischen allergischen Reaktionen (bei 8 Studienteilnehmern) standen 3 im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Unter den mit Placebo behandelten Studienteilnehmern traten bei 8,3 % systemische allergische Reaktionen auf. Von den mit Palforzia® behandelten Studienteilnehmern berichteten 7,1 % über eine einzelne systemische allergische Reaktion und 1,0 % berichteten über zwei oder mehr systemische allergische Reaktionen. Die am häufigsten berichteten Symptome systemischer allergischer Reaktionen waren Husten und Urtikaria, gefolgt von Rachenreizung und Giemen.

Für die Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren

Systemische allergische Reaktionen jeglicher Schweregrade wurden bei 15,8 % der Studienteilnehmer berichtet, davon 0,6% während der initialen Aufdosierung, 8,7% während

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Dosissteigerung und 10,5 % 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 11,0 % der Studienteilnehmer über eine Einzelepisode einer systemischen allergischen Reaktion und 4,8 % berichteten über zwei oder mehr systemische allergische Reaktionen. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko einer systemischen allergischen Reaktion bei Jugendlichen (22,5 %) höher als bei Kindern (≤ 11 Jahre; 12,5 %) 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

Für die Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren

In der Palforzia[®]-Sicherheitspopulation berichteten 11,2 % der Studienteilnehmer über mindestens eine Episode von Adrenalin-Anwendung aus jeglichem Grund. Bei 2,1 % der Studienteilnehmer wurde Adrenalin für Symptome angewendet, die als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingestuft wurden. In 92,3 % der Fälle, in denen Adrenalin angewendet wurde, handelte es sich um eine Einzeldosis Adrenalin und 84,6 % der Fälle, in denen Adrenalin angewendet wurde, betrafen Ereignisse von leicht bis mäßig ausgeprägtem Schweregrad.

Für die Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren

In der Palforzia[®]-Sicherheitspopulation berichteten 15,3 % der Studienteilnehmer über mindestens eine Episode von Adrenalin-Anwendung aus jeglichem Grund. 1,8 % der Studienteilnehmer berichteten über mindestens eine Anwendung während der initialen Aufdosierung, 9,1% während der Dosissteigerung und 9,2 % während der Erhaltungstherapie. Von den Studienteilnehmern, die über eine Adrenalin-Anwendung berichteten, benötigten 91,8 % eine Einzeldosis, und 92,7 % 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 Probanden eine durch Biopsie bestätigte eosinophile Ösophagitis diagnostiziert, während sie Palforzia[®] erhielten, im Vergleich zu 0 von 443 Probanden, die ein Placebo erhielten. Nach dem Absetzen von Palforzia[®] wurde bei 12 von 12 Probanden von einer Symptomverbesserung berichtet. Bei 6 der 8 Probanden mit verfügbaren Biopsie-Ergebnissen aus Folgeuntersuchungen klang die eosinophile Ösophagitis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ab, und bei 2 Probanden trat eine Verbesserung ein. Alle Ereignisse wurden bei Studienteilnehmern im Alter von 4 bis 17 Jahren diagnostiziert.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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.