

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

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

Stallergenes GmbH

### **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.01.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	25
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	26
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	27

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Erdnuss-spezifische IgE-Antikörperkonzentrationen bei Studieneintritt und Studienende der Studien ARC005 (POSEIDON) und ARC003 (PALISADE).....	13
Tabelle 2-4: Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörperkonzentrationen bei Studieneintritt und Studienende in der Intention-to-Treat (ITT)-Population für die Studie ARC005 (POSEIDON).....	22
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	25
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	25

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Eine Allergie ist eine abnormale Immunreaktion auf eine harmlose Substanz (eigene Darstellung).....	9
Abbildung 2-2: Mechanismus der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie (modifiziert nach (26)). .....	11
Abbildung 2-3: Übersicht über das Dosierungsschema basierend auf der Produktinformation von Palforzia® (eigene Darstellung nach (83)).....	21
Abbildung 2-4: Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörperkonzentrationen bei Studieneintritt und Studienende in der Intention-to-Treat (ITT)-Population für die Studie ARC005 (POSEIDON).....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIT	Allergen-Immuntherapie
Ara h	<i>Arachis hypogaea</i> Allergen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4	engl. cluster of differentiation 4
GMP	engl. good manufacturing practice
DBPCFC	engl. double-blind placebo-controlled food challenge
ELISA	engl. enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	engl. European Medicines Agency
EPIT	epikutane Immuntherapie
Fc-Fragment	engl. fragment crystallizable fragment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMP	Vorgaben der guten Herstellungspraxis, engl. good manufacturing practice
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
ITT	engl. Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
kUA/l	Kilo-Units Allergen-spezifisches IgE pro Liter
LC-MS-MS	Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie, engl. liquid chromatography with tandem mass spectrometry
mgA/l	Milligramm Allergen-spezifisches IgG pro Liter
OIT	orale Immuntherapie
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PnOIT	orale Immuntherapie mittels Erdnussmehl, engl. peanut flour oral immunotherapy
PZN	Pharmazentralnummer
RP-HPLC	Umkehrphasen-Hochleistungschromatographie, engl. reversed-phase high-performance liquid chromatography
SCIT	subkutane Immuntherapie
SD	Standardabweichung, engl. standard deviation
SLIT	sublinguale Immuntherapie

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Syk	engl. spleen tyrosine kinase
TH <sub>1</sub>	T-Helfer Typ-1-Zellen
TH <sub>2</sub>	T-Helfer Typ-2-Zellen
T <sub>reg</sub>	regulatorische T-Zellen

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16903164	EU/1/20/1495/001	Aufdosierung initial 0,5/1 mg Pulver	13 ST
18890454	EU/1/20/1495/014	Dosissteigerung Stufe 0, 1 mg/Tag Pulver	16 ST
16903170	EU/1/20/1495/002	Dosissteigerung Stufe 1, 3 mg/Tag Pulver	48 ST
16903187	EU/1/20/1495/003	Dosissteigerung Stufe 2, 6 mg/Tag Pulver	96 ST
16903201	EU/1/20/1495/004	Dosissteigerung Stufe 3, 12 mg/Tag Pulver	48 ST
16903218	EU/1/20/1495/005	Dosissteigerung Stufe 4, 20 mg/Tag Pulver	16 ST
16903224	EU/1/20/1495/006	Dosissteigerung Stufe 5, 40 mg/Tag Pulver	32 ST
16903230	EU/1/20/1495/007	Dosissteigerung Stufe 6, 80 mg/Tag Pulver	64 ST
16903247	EU/1/20/1495/008	Dosissteigerung Stufe 7, 120 mg/Tag Pulver	32 ST
16903253	EU/1/20/1495/009	Dosissteigerung Stufe 8, 160 mg/Tag Pulver	64 ST
16903276	EU/1/20/1495/011	Dosissteigerung Stufe 9, 200 mg/Tag Pulver	32 ST
16903282	EU/1/20/1495/010	Dosissteigerung Stufe 10, 240 mg/Tag Pulver	64 ST
16903299	EU/1/20/1495/012	Dosissteigerung Stufe 11, 300 mg/Tag Pulver	15 ST
16903307	EU/1/20/1495/013	Erhaltungstherapie 300 mg Pulver	30 ST



### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Die Erdnussallergie ist eine ernste Erkrankung, die mit schweren allergischen Reaktionen assoziiert ist (1, 2). Erdnussallergene sind die häufigsten Auslöser lebensbedrohlicher systemischer allergischer Reaktionen bei Kindern sowie tödlicher nahrungsmittelbedingter allergischer Reaktionen (2-6). In Europa wurde die Punktprävalenz der Erdnussallergie für Kinder im Alter von bis zu 17 Jahren auf etwa 1,1 % geschätzt (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.3) (7, 8). Die Erdnussallergie tritt normalerweise in der frühen Kindheit auf und bleibt im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien wie Milch- und Hühnereiallergie oft lebenslang bestehen (9-11). Somit besteht für die Erdnussallergie ein hoher medizinischer Bedarf für eine möglichst früh einsetzende und wirksame Behandlung.

Wie andere Nahrungsmittelallergien umfasst auch die Erdnussallergie ein breites Spektrum an klinischen allergischen Symptomen, die sich in einzelnen oder mehreren Organen manifestieren können: Häufig betroffen sind dabei die Haut (Urtikaria, Angioödem), die Atemwege (Atembeschwerden), der Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Diarrhö) und das Herz-Kreislauf-System (Hypotension, Arrhythmie) (2, 12). Die Symptome können lokalisiert sein oder mehr als ein Körpersystem betreffen (systemisch) und variieren dabei 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 (2).

Für Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren steht bisher keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, welche die zugrundeliegende Ursache einer Erdnussallergie adressiert (2). Daher beschränkt sich der aktuelle Versorgungsstandard von Kleinkindern mit Erdnussallergie auf die strikte Vermeidung von Erdnüssen und die Behandlung allergischer Symptome nach versehentlicher Exposition. Da schon geringste Mengen Erdnussprotein zu schweren Reaktionen führen können, ist eine strenge Karenz und permanente Aufmerksamkeit im Alltag von entscheidender Bedeutung. Die damit verbundene Belastung kann sich häufig negativ auf die Lebensqualität der Patienten und insbesondere ihrer Familien auswirken. Patienten mit Erdnussallergie und ihre Familien leiden unter erhöhtem Stress und Angst im Zusammenhang mit der Erdnussvermeidung, der Angst vor lebensbedrohlichen Reaktionen und der sozialen Isolation und Hilflosigkeit, die sich aus den Einschränkungen des täglichen Lebens ergeben können, indirekt mit (13-17).

Palforzia® ist die erste und derzeit die einzige zugelassene Therapie für die Behandlung von Patienten mit Erdnussallergie, bisher im Alter von 4 bis 17 Jahren. Palforzia® adressiert als orale Immuntherapie (OIT) direkt die Ursache der Erkrankung und ermöglicht eine erfolgreiche Desensibilisierung gegen Erdnussallergene, d.h. eine Erhöhung der Reaktionsschwelle. Die Allergengabe auf oralem Wege mit Aufnahme der Allergene über die Mundschleimhaut (SLIT, sublinguale Immuntherapie) oder den Gastrointestinaltrakt (OIT) gilt als etablierte Form der Desensibilisierung (2, 18, 19).

### Immuntoleranz gegenüber Nahrungsmitteln

Damit das Immunsystem den Organismus schützen kann, muss es zunächst zwischen „harmlosen“ und „schädlichen“ Makromolekülen, insbesondere Proteinen, unterscheiden (20). Der Prozess, durch den das Immunsystem solche Substanzen als „harmlos“ identifiziert und keine Immunantwort auslöst, wird als „Toleranzentwicklung“ bezeichnet. Toleranz ist ein immunologischer Zustand, in dem unter normalen Bedingungen die Immunreaktion nach Exposition gegenüber harmlosen Substanzen unterdrückt wird (21-23). Die Immuntoleranz wird durch regulatorische T-Zellen ( $T_{reg}$ ), eine Subpopulation von T-Zellen, gesteuert, die immunsuppressiv wirken. Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen, die zur Unterdrückung der Immunantwort durch  $T_{reg}$ -Zellen führen, noch nicht vollständig verstanden sind, ist bekannt, dass  $T_{reg}$ -Zellen entzündungshemmende Zytokine produzieren, die die Aktivität von T-Helferzellen, B-Zellen und anderen an der Immunantwort beteiligten Zellen unterdrücken (24, 25).

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

	Pathogen	Selbst	Harmlose Substanz (z.B. Nahrungsmittel)
Gesunde Immunreaktion	Aktivierung des Immunsystems	Toleranz	Toleranz
Abnormale Immunreaktion	Immundefektkrankheiten	Autoimmunkrankheiten	Allergie

Abbildung 2-1: Eine Allergie ist eine abnormale Immunreaktion auf eine harmlose Substanz (eigene Darstellung).

### IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie

Erdnussallergie gehört zu den IgE-vermittelten Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch eine Überproduktion von IgE-Antikörpern unmittelbar nach Exposition gegenüber dem Allergen verursacht werden. Nahrungsmittelallergien entwickeln sich in zwei Phasen: Eine Sensibilisierungsphase und eine Effektorphase. Während die Sensibilisierungsphase als Folge einer Beeinträchtigung der peripheren Toleranz auftritt, wird die Effektorphase durch erneute Exposition gegenüber dem sensibilisierenden Allergen ausgelöst (siehe Abbildung 2-2) (26).

### *Sensibilisierungsphase*

In der Sensibilisierungsphase werden Nahrungsmittelallergene über Epithelien mit gestörter Barrierefunktion, sowohl über die Haut als auch über den Darm, aufgenommen (27). Daraufhin werden Nahrungsmittelallergene von antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen aufgenommen und auf deren Oberfläche durch die Bindung an den Major-Histokompatibilitäts-Komplex Klasse II naiven  $CD4^+$  T-Zellen präsentiert. Durch Stimulation mit Interleukin (IL)-4 differenzieren sich naive  $CD4^+$  T-Zellen zu Allergen-spezifischen T-Helfer Typ-2 ( $TH_2$ )-Zellen und produzieren verschiedene Zytokine wie IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 (28). Die Aktivierung von  $TH_2$ -Zellen anstelle von  $TH_1$ - und  $T_{reg}$ -Zellen stellt das wichtigste molekulare Ereignis bei der Unterscheidung zwischen Allergie und oraler Toleranz dar. Die sekretierten Zytokine führen zur Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen zu Allergen-spezifischen IgE-produzierenden Plasmazellen und zur Proliferation und Aktivierung von Mastzellen (siehe Abbildung 2-2) (29, 30). Zirkulierende Allergen-spezifische IgE-Antikörper binden nach Erkennung eines Antigens an die hochaffinen IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Effektorzellen, z.B. Mastzellen und basophilen Granulozyten. Diese Sensibilisierungsphase verläuft in der Regel asymptomatisch.

### *Effektorphase*

Bei erneuter Exposition mit denselben Allergenen binden die Allergene an dann bereits auf der Oberfläche von Mastzellen befindliche Allergen-spezifische IgE-Antikörper, die sich durch Kontakt mit dem Antigen auf den Mastzellen miteinander quervernetzen. Durch die Quervernetzung der Antikörper werden die IgE-Rezeptoren auf den Mastzellen aktiviert. Dies löst eine Signalkaskade aus, die zur Phosphorylierung der Tyrosinkinase Syk (engl. spleen tyrosine kinase) und zur Degranulation der Mastzellen führt (31). Die anschließende Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Tryptase, Plättchenaktivierender Faktor (PAF), Prostaglandin und Zytokinen, sind für das Auftreten der allergischen Symptome verantwortlich (26, 27).

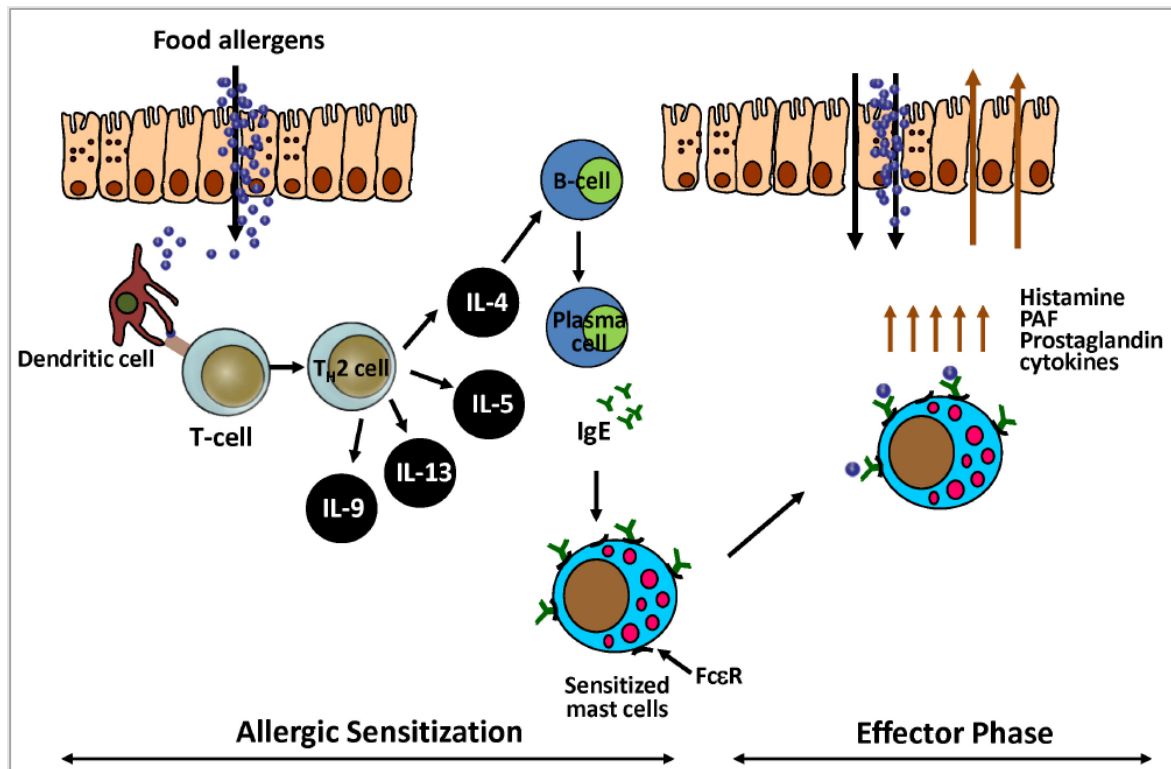


Abbildung 2-2: Mechanismus der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie (modifiziert nach (26)). Der Prozess, der zu einer IgE-vermittelten Allergie führt, beginnt mit der Sensibilisierung. Die Allergene werden von antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen aufgenommen, die den Major-Histokompatibilitäts-Komplex Klasse II exprimieren und naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen präsentieren. In Gegenwart von Interleukin-4 (IL-4) induziert dieser Zell-Zell-Kontakt die Aktivierung von CD4<sup>+</sup> T-Zellen, die sich zu Allergen-spezifischen T-Helfer Typ-2 (TH<sub>2</sub>)-Zellen differenzieren. TH<sub>2</sub>-Zellen produzieren die Interleukine 4, 5, 13 und 9, die dazu führen, dass sich Allergen-spezifische B-Zellen bilden und zu Allergen-spezifischen Immunglobulin E (IgE)-Antikörper produzierenden Plasmazellen differenzieren. Allergen-spezifische IgE-Antikörper binden an hochaffine IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Mastzellen oder basophilen Granulozyten. In der Effektorphase vernetzen sich die Allergen-spezifischen IgE-Antikörper und initiieren bei erneutem Allergenexposition die Mastzelldegranulation. Die Degranulation der Mastzellen induziert anschließend die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Tryptase, Plättchenaktivierendem Faktor (PAF), Prostaglandin und Zytokinen, die zur Entstehung allergischer Symptome führen.

Bei der Erdnussallergie ist insbesondere im frühen Verlauf der Krankheitsentwicklung eine steigende Konzentration der Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörper zu beobachten. Die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Phase 3-Studie IMPACT mit 146 Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit bereits zu Studienbeginn diagnostizierter schwerer Erdnussallergie zeigten im Vergleich der Behandlungsgruppen (OIT mittels Erdnussmehl (PnOIT) vs. Placebo), dass in der Placebo-

Gruppe im Vergleich zur PnOIT-Gruppe bereits in Woche 30 ein signifikanter Anstieg der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration zu beobachten war (32). Die zum Studienende erfolgreich mittels PnOIT desensibilisierten Studienteilnehmer (PnOIT-Gruppe „desensibilisiert/remittiert“) wiesen zu Studienbeginn die niedrigsten Werte für Erdnuss-spezifisches IgE und Ara h 2-spezifisches IgE sowie das höchste Erdnuss-spezifische IgG4/IgE-Verhältnis auf. Die Ergebnisse der Studie unterstützen die Hypothese, dass eine frühe Allergenexposition im Rahmen einer therapeutischen Intervention positive Auswirkungen auf das sich entwickelnde Immunsystem haben kann. Ein jüngeres Lebensalter und eine niedrige Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration bei Behandlungsbeginn können die Entwicklung einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion begünstigen.

In der Längsschnitt-Studie von Parker et al. (2024) mit 156 Säuglingen im Alter von 12 Monaten mit bestätigter Erdnussallergie wurden Veränderungen in Erdnuss-spezifischen Immunglobulinspiegeln untersucht (33). Es zeigte sich, dass u.a. eine Abnahme der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration mit einem natürlichen Abklingen der Erdnussallergie (vergleichbar mit einer erfolgreichen Desensibilisierung) verbunden ist. Dabei wies das Erdnuss-spezifische IgE, gemessen im Alter von 1 Jahr, den größten prognostischen Wert auf.

Dies zeigte sich auch in den pivotalen Studien ARC003 (PALISADE) (Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren) und ARC005 (POSEIDON) (Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren) zu Palforzia®. Während die Kleinkinder der Kontrollgruppe im Alter von unter 4 Jahren (1 bis einschließlich 3 Jahre) zu Studienbeginn im Mittel eine Konzentration von Erdnuss-spezifischem IgE von 38,92 kUA/l (SD = 37,218) und nach einem Jahr zum Studienende bereits von 52,89 kUA/l (SD = 40,310) aufwiesen, lag die Konzentration des Erdnuss-spezifischem IgE bei den älteren Kindern der Placebogruppe im Alter von über 4 Jahren (4 bis 17 Jahre) bei 196,18 kUA/l (SD = 309,609) zu Studienbeginn bzw. bei 231,98 kUA/l (SD = 327,112) bei Studienende (siehe Tabelle 2-3). Der Anstieg der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration kann entsprechend als aussagekräftiger Indikator für das Bestehen bzw. die Weiterentwicklung einer Erdnussallergie gesehen werden.

Studienübergreifend lassen sich die folgenden Unterschiede zwischen Kleinkindern und älteren Kindern festhalten: Während sich bei älteren Kindern bereits hohe Erdnuss-spezifische IgE-Konzentrationen entwickelt haben, sind die Werte im Kleinkindstadium oft noch gering. Hier kann eine frühe immunmodulierende Therapie bereits im Kleinkindalter die im Entwicklungsprozess befindliche Erdnussallergie noch maßgeblich beeinflussen, bevor höhere spezifische Antikörperkonzentrationen und damit eine ausgeprägtere Sensibilisierung erreicht werden. Hinweise auf das Potenzial, in diesem frühen Zeitfenster durch eine Allergen-Immuntherapie erfolgreich den weiteren Verlauf der Allergie positiv zu beeinflussen, zeigten sich bereits in klinischen Studien (32): Die frühe Exposition mit Erdnüssen, d.h. die Exposition von allergischen Kleinkindern zwischen 1 bis einschließlich 3 Jahren kann eine länger andauernde, nachhaltige Toleranzinduktion bewirken. Dieses Phänomen wird auch als „Window of Opportunity“ bezeichnet.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Erdnuss-spezifische IgE-Antikörperkonzentrationen bei Studieneintritt und Studienende der Studien ARC005 (POSEIDON) und ARC003 (PALISADE)

	ARC005 <sup>a</sup>		ARC003 <sup>c</sup>	
	Studieneintritt <sup>b</sup>	Studienende <sup>b</sup>	Studieneintritt <sup>d</sup>	Studienende <sup>d</sup>
	Placebo (N = 48)		Placebo (N = 124)	
<b>Alter</b>				
Median	2,0	+ 1 Jahr	9,0	+ 1 Jahr
<b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>				
1 bis < 2	16 (33,3)	+ 1 Jahr	-	-
2 bis < 3	15 (31,3)	+ 1 Jahr	-	-
3 bis < 4	17 (35,4)	+ 1 Jahr	-	-
4 bis 11	-	-	89 (71,8)	+ 1 Jahr
12 bis 17	-	-	35 (28,2)	+ 1 Jahr
<b>Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration (kUA/l)</b>				
n	45	38	121	104
Mittelwert (SD)	38,92 (37,218)	52,89 (40,310)	196,18 (309,609)	231,98 (327,112)
Median	30,00	44,07	72,70	70,6
Die Messung der IgE-Konzentrationen erfolgte vor der Screening-DBPCFC und der Exit-DBPCFC.				
a: Die pivotale Studie ARC005 (POSEIDON) ist eine doppelblinde, multizentrische, multinationale, parallele, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie der Phase 3. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit AR101 (Palforzia <sup>®</sup> ) bei Probanden mit Erdnussallergie im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren untersucht.				
b: Ergebnisse der unbehandelten Probanden (Placebo-Gruppe) der Studie ARC005 (POSEIDON) zum Zeitpunkt der Screening-DBPCFC und Exit-DBPCFC				
c: Die pivotale Studie ARC003 (PALISADE) ist eine doppelblinde, multizentrische, multinationale, parallele, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie der Phase 3. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit AR101 (Palforzia <sup>®</sup> ) bei Probanden mit Erdnussallergie im Alter von 4 bis 55 Jahren untersucht. Die vorliegenden Daten beziehen sich auf Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren.				
d: Ergebnisse der unbehandelten Probanden (Placebo-Gruppe) der Studie ARC003 (PALISADE) zum Zeitpunkt der Screening-DBPCFC und Exit-DBPCFC.				
DBPCFC: engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; kUA/l: Kilo-Units Allergen-spezifisches IgE pro Liter; Ig: Immunglobulin; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Probanden mit Ereignis.				

**Unvorhersehbarkeit des Schweregrades der allergischen Reaktionen auf Erdnussprotein**

Der Schweregrad allergischer Reaktionen, insbesondere hervorgerufen durch Erdnuss, ist nicht vorhersehbar. Momentan existieren keine diagnostischen Tests, welche den Schweregrad einer allergischen Reaktion auf Erdnuss aufgrund früherer Reaktionen vorhersagen können. Die anamnestiche Reaktionsstärke besitzt keinen prädiktiven Wert für die Stärke zukünftiger allergischer Reaktionen auf Erdnüsse. Deshalb leben Patienten mit Erdnussallergie unter der ständigen Gefahr, eine lebensbedrohliche allergische Reaktion zu entwickeln (34-36). Diverse Komorbiditäten und Kofaktoren können den Schweregrad einer allergischen Reaktion

wesentlich beeinflussen (2). Zu häufigen Komorbiditäten gehören Asthma, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und systemische Mastozytose. Andere Faktoren, die den Schweregrad einer allergischen Reaktion im Allgemeinen beeinflussen und möglicherweise zu einer schwerwiegenderen Reaktion führen können, sind eine Vorgeschichte schwerer systemischer allergischer Reaktionen, bestimmte Medikamente (z.B. nichtselektive Betablocker und nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente), Sport, Schlafentzug, Müdigkeit, Stress, Alkoholkonsum, Menstruation, Viruserkrankungen und weitere – auch als Augmentationsfaktoren bezeichnet (37-40). Bei Kleinkindern sind die Kofaktoren und die Ausprägung von Komorbiditäten aufgrund des jungen Lebensalters in einem wesentlich geringeren Ausmaß vorhanden als bei älteren Patienten. So können Alkoholkonsum und Menstruation in dieser Altersgruppe ausgeschlossen werden. Da der Einfluss von Augmentationsfaktoren in der Diagnose und Behandlung von Erdnussallergien komplex ist und zumeist individuell betrachtet werden muss, gilt gemäß der klinischen Expertenmeinungen neben den diagnostischen Methoden wie Hautpricktests, der Bestimmung des spezifischen IgE gegen Erdnussextrakt oder gegen einzelne Proteine der Erdnuss im Serum (Komponentendiagnostik), der orale Provokationstest als Referenzstandard für den klinischen Nachweis einer Erdnussallergie (41).

Aufgrund der komorbiden Bedingungen und Faktoren, die den Schweregrad einer Reaktion beeinflussen, besteht kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer auslösenden Dosis Erdnussprotein und dem Schweregrad der klinischen Reaktion. Bei Patienten mit Erdnussallergie besteht das Risiko, lebensbedrohliche Reaktionen zu erleiden schon nach versehentlicher Exposition gegenüber kleinsten Mengen Erdnussprotein. Es wird geschätzt, dass 5 % der Patienten mit Erdnussallergie auf nur 0,5 - 1,5 mg Erdnussprotein reagieren – dies entspricht weniger als einem Prozent (0,25 %) einer Erdnuss (37, 42-44). Trotz der Einhaltung einer strengen erdnussvermeidenden Diät können daher allergische Reaktionen immer noch auftreten (37, 42-44). Somit lässt sich eine versehentliche Exposition mit Erdnuss nicht vermeiden. Die unvorhersehbare Natur versehentlicher Exposition hinsichtlich des Zeitpunkts und des Schweregrades der allergischen Reaktionen zeigt daher den hohen medizinischen Bedarf für eine Therapie von Patienten mit Erdnussallergie.

### **Aktuelles Management der Erdnussallergie**

Bis heute existiert neben Palforzia<sup>®</sup> keine weitere zugelassene Behandlung einer Erdnussallergie, die über die symptomatische Kontrolle der allergischen Reaktionen hinausgeht. Für Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie beschränkt sich der aktuelle Versorgungsstandard damit auf die strikte Vermeidung von Erdnüssen und die Behandlung von allergischen Symptomen, die nach Exposition auftreten. Ein wichtiger Bestandteil des aktuellen Therapiestandards der Erdnussallergie bei dieser Altersgruppe ist die Aufklärung der Erziehungsberechtigten über die Erkennung und Behandlung allergischer Symptome und den angemessenen Einsatz von Notfallmedikamenten, wie z.B. Adrenalin-Autoinjektoren (2, 35). Die Behandlung mit intramuskulärem Adrenalin ist die erste Versorgungsmaßnahme bei Anaphylaxie (45, 46). Bei Betroffenen, und in der vorliegenden Indikation insbesondere bei den Eltern und Angehörigen, führt dies zu einer starken Belastung und Angstzuständen, da ein grundsätzliches und permanentes Risiko besteht,

nach einer Allergenexposition schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock zu erleiden (17, 36, 47, 48). Die Belastung der Angehörigen entsteht zum einen durch die Symptome der allergischen Reaktionen selbst, als auch durch die Angst vor diesen während der Symptombefreiheit (17, 36, 47). Da sich der Versorgungsstandard für Kleinkinder (1 bis einschließlich 3 Jahre) bislang auf Nahrungsmittel-Einschränkungen und die Behandlung akuter Symptome beschränkt, besteht ein hoher Bedarf für eine Therapie, die über die Kontrolle allergischer Symptome hinausgeht.

#### *Allergen-Immuntherapie (AIT)*

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist eine etablierte und effektive Therapieoption, die Patienten mit Allergie(n) „desensibilisiert“ und ihnen dadurch ermöglicht, weniger stark oder gar nicht mehr auf entsprechende Allergene zu reagieren. In der AIT wird ein desensibilisierter Status durch wiederholte Verabreichung allmählich steigender Dosen des spezifischen, die Beschwerden auslösenden Allergens induziert und dadurch die Empfindlichkeit gegenüber dem Allergen reduziert (= Erhöhung der Reaktionsschwelle). Die AIT ist damit die einzige kausale Therapie für eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie. Da die Therapie durch die Verabreichung des auslösenden Allergens wirkt, ist insbesondere zu Beginn der Therapie das Auftreten unerwünschter Ereignisse wahrscheinlich. Diese erwartbaren Ereignisse können jedoch im therapeutischen Rahmen adäquat monitoriert und entsprechend gut behandelt werden. Wie der Desensibilisierungsprozess im Detail funktioniert, wird noch untersucht und scheint u.a. vom Verabreichungsweg des therapeutischen Allergens abzuhängen (49).

#### *Frühere Versuche von Immuntherapien zur Desensibilisierung gegenüber Erdnuss*

Verschiedene AIT-Formen wurden bereits für Erdnussallergie getestet und in klinischen Studien untersucht. Zu den verschiedenen Ansätzen zählen die subkutane, sublinguale, epikutane sowie orale Allergenapplikation (50). Allerdings zeigten die subkutane Immuntherapie (SCIT), sublinguale Immuntherapie (SLIT) und epikutane Immuntherapie (EPIT)-Ansätze hinsichtlich der Desensibilisierung lediglich eine moderate Wirkung bei zum Teil stark ausgeprägten Nebenwirkungen (51-58).

Die orale Immuntherapie (OIT) ist die am häufigsten untersuchte Therapie für Erdnussallergie und führt im Vergleich zu anderen Therapien zu einer besseren Desensibilisierung (2, 50, 59). Einer der Vorteile dieser Therapie besteht darin, dass physiologische Mengen des Nahrungsmittelallergens auf dem natürlichen Weg aufgenommen werden können, die ausreichend sind, um einen desensibilisierten Zustand zu erreichen. Die OIT für Erdnussallergie wurde in den letzten Jahren in mehreren kleinen klinischen Studien untersucht und zeigte eine starke und klinisch bedeutsame desensibilisierende Wirkung bei Probanden mit Erdnussallergie. Die Studiendesigns variierten zwischen den Studien und umfassten randomisierte, verblindete, kontrollierte (60, 61) und nicht kontrollierte Studien (62-65). Die Desensibilisierung wurde meist anhand einer kontrollierten oralen Provokation zum Studienende ermittelt. Die Desensibilisierung geschah in diesen Studien mittels Erdnussmehl, Erdnussprotein oder ganzen gerösteten Erdnüssen mit geringer Allergen-Standardisierung im Vergleich zu zugelassenen AIT-Produkten, welche hinsichtlich des Gesamtproteingehalts standardisiert und für jede Charge konstant sind. Nach einer Dosissteigerungsphase lag die



tägliche Erhaltungsdosis zwischen 300 und 4000 mg Erdnuss pro Tag, dies entspricht 1 bis 13 Erdnüssen pro Tag. Die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Phase 3-Studie IMPACT mit 146 Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit schwerer Erdnussallergie bestätigte die klinische Wirksamkeit einer Behandlung über 134 Wochen mit einer OIT mittels Erdnussmehl. Die Studie zeigte zudem, dass auch 6 Monate nach Absetzen der Therapie ein Teil der behandelten Kinder das Allergen tolerierten (21 % unter OIT vs. 2 % unter Placebo). Dies betraf insbesondere bei Kleinkindern unter 2 Jahren mit einer initial noch geringeren Sensibilisierung gegenüber Erdnuss (bestimmt anhand der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration). Die frühe Exposition mit Erdnüssen, d.h. die Exposition von allergischen Kleinkindern zwischen 1 bis einschließlich 3 Jahren, kann eine länger andauernde, nachhaltige Toleranzinduktion bewirken (32) – Nutzen des sogenannten „Window of opportunity“.

Probanden während und nach Erdnuss-OIT tolerierten deutlich höhere Dosen des Allergens als zu Beginn der Studien. In den Studien wurden verschiedene OIT-Dosierungsschemata und erdnusshaltige Produkte verwendet, sodass das Nutzen-Risiko-Profil aus diesen Studien zum Teil schwer zu interpretieren bzw. untereinander zu vergleichen ist. Insbesondere bei Erdnüssen ist die Verabreichung standardisierter und kontrollierter Dosen (in Menge und Qualität) aufgrund der potenziell schweren allergischen Reaktionen in Verbindung mit der inhärenten Variabilität der Reaktionen des Probanden auf Erdnussprotein von großer Bedeutung. Die beobachtete Variabilität der klinischen Reaktion erschwert die Einschätzung des Desensibilisierungserfolges. Daher besteht insbesondere für Kleinkinder ein Bedarf an standardisierten OIT-Produkten mit nachgewiesener Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit, um eine gleichbleibende, standardisierte Therapie zu gewährleisten.

Zusammengenommen zeigten mehrere Studien eine vorteilhafte Wirkung der Erdnuss-OIT. Es fehlte jedoch für Kleinkinder ein standardisiertes und kontrolliertes OIT-Therapeutikum. Dies ist nun erstmals mit Palforzia<sup>®</sup> verfügbar.

#### *Weitere Therapien in der Entwicklung*

Derzeit befindet sich als weitere Therapieoption für Nahrungsmittelallergien Omalizumab, ein monoklonaler anti-IgE-Antikörper, in der klinischen Entwicklung. Dieser soll durch das Binden von IgE-Antikörpern im Blut deren Bindung an den IgE-Rezeptor auf Basophilen und Mastzellen und damit die Freisetzung von Entzündungsmediatoren verhindern, wodurch die IgE-vermittelte Entzündung gehemmt wird. Omalizumab ist bereits für die Behandlung von allergischem Asthma, chronischer Rhinosinusitis (Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen) sowie bei chronisch spontaner Urtikaria indiziert (66). Omalizumab agiert allerdings als potenzielle Therapie für Erdnussallergiker nicht Erdnuss-IgE spezifisch, sondern zielt auf die IgE-Gesamtkonzentration ab. Jedoch erfüllen IgE-Antikörper physiologisch wichtige Funktionen wie die Abwehr parasitärer Infektionen und die Bekämpfung von Tumoren (67). Zudem bietet Omalizumab aufgrund seines Wirkprinzips keine langanhaltende, nachhaltige Toleranzinduktion, so dass das potenzielle Zeitfenster bei Kleinkindern durch einen alleinigen Einsatz von Omalizumab nicht genutzt werden kann. In initialen Studien an Probanden mit Erdnussallergie konnten erste Erfolge erzielt, sowie insbesondere als Add-on ein positiver Einfluss auf eine beschleunigte Dosissteigerung im Rahmen einer Immuntherapie

demonstriert werden (68-74). In den USA ist Omalizumab für die Behandlung von Nahrungsmittelallergien zugelassen ((72), persönliche Kommunikation). In Europa existiert keine Zulassung bei Erdnuss- oder einer sonstigen Nahrungsmittelallergie.

### **Palforzia® als erste zugelassene OIT für Erdnussallergie wird nun auch für Kleinkinder verfügbar**

Palforzia® ist die erste und derzeit die einzige zugelassene und wirksame OIT zur Behandlung der Erdnussallergie und soll gemäß aktuellen Leitlinien unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung bereits Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit Erdnussallergie angeboten werden (2, 46, 50).

Palforzia® ist ein oral einzunehmendes biologisches Produkt aus Erdnüssen (*Arachis hypogaea*) und enthält alle in Erdnüssen enthaltenen Allergene. Jede Charge erfüllt dabei strenge Kriterien, um eine gleichbleibende Konzentration von Gesamtprotein und den relevanten Einzelallergenen sicherzustellen (75). Palforzia® ist standardisiert und kontrolliert – die Herstellung erfolgt gemäß aktuellen Vorgaben der guten Herstellungspraxis (GMP-Richtlinien) (76). Selbst hergestellte Erdnussextrakte zur Verwendung für eine Immuntherapie sind dagegen nicht standardisiert und kontrolliert und weisen daher ein hohes Sicherheitsrisiko auf, da Erdnüsse und auf Erdnuss basierende Produkte hohen Schwankungen der Immunogenität, etwa durch Prozessierung oder Matrixeffekte, unterliegen (77-82). Die Behandlung mit Palforzia® gewährleistet daher erstmals eine konstante und konsistente Verabreichung aller relevanten Einzelallergenen in kontrollierter Konzentration (siehe auch Modul 3) (75).

#### *Indikation*

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.

Die Zulassung vom 17. Dezember 2020 erfolgte zunächst zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie (83). Am 19.12.2024 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie erweitert wurde.

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

#### *Bedeutung der Erdnussallergene*

Erdnüsse (*Arachis hypogaea*, Ara h) gehören zur Familie der Leguminosen und sind der häufigste Auslöser für nahrungsmittelbedingte schwere allergische Reaktionen. Erdnuss enthält eine Vielzahl von Allergenen, darunter Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10, Ara h 11, Ara h 12, Ara h 13, Ara h 14, Ara h 15, Ara h 16 und Ara h 17 (84). Die meisten Erdnussallergene sind Samenspeicherproteine und pflanzenschutzbezogene Proteine, die aus vier Hauptproteinfamilien stammen: Die Cupin-Superfamilie, die Prolamin-Superfamilie, Profilin und Bet v-1-bezogene Proteine. Erdnussallergene werden in der Regel abhängig von ihrer allergenen Potenz in Haupt- und Nebenallergene unterteilt (85).

Hauptallergene sind Proteine mit der höchsten IgE-Bindungskapazität. Diese Proteine binden bei mehr als 50 % der Erdnuss-sensibilisierten Personen spezifisches IgE (86). Zu den wichtigsten Hauptallergenen der Erdnuss gehören Ara h 1 (Cupin-Superfamilie) sowie Ara h 2 und Ara h 6 (Prolamin-Superfamilie) (84, 87, 88). Bei Nebenallergenen erfolgt die Sensibilisierung durch Kreuzreaktivität mit anderen strukturell ähnlichen Allergenen. Dabei kann das Muster der Sensibilisierung auf Erdnussallergene in verschiedenen geografischen Regionen allerdings leicht variieren (87). Grundsätzlich lösen alle Erdnussallergene eine inter- und intraindividuell heterogene Immunantwort bei Patienten mit Erdnussallergie aus (89), wobei von den allergenen Proteinen Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 als die klinisch wichtigsten oder potentesten (immunodominanten) Allergene bezeichnet werden (87, 90-93).

Die Prozessierung von Erdnüssen kann möglicherweise die Struktur der Erdnussallergene verändern und deren allergene Eigenschaften beeinflussen. Während gezeigt wurde, dass das Rösten das allergene Potenzial der Erdnuss durch die Bildung von Proteinaggregaten erhöht, hatte das Braten oder Kochen von Erdnüssen einen gegenteiligen Effekt (77, 78). Durch diese Variabilität der Allergenität der Erdnussproteine, die entweder inhärent oder durch die Prozessierung verursacht wird, ist eine standardisierte und kontrollierte Herstellung des therapeutischen Präparates von entscheidender Bedeutung.

#### *Palforzia<sup>®</sup>-Zusammensetzung und Herstellungsprozess*

Palforzia<sup>®</sup> wird aus leicht gerösteten, roh geschälten Erdnüssen gewonnen und nach Standardverfahren zu 12 % entfettetem Erdnussmehl prozessiert. Dadurch besteht Palforzia<sup>®</sup> aus einer Mischung aller Erdnussproteine von Ara h 1 bis Ara h 17, von denen Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 die immundominantesten sind (75, 87, 90-93).

Die strukturelle Identität der einzelnen Komponenten von Palforzia<sup>®</sup> wird durch Peptid-Mapping mittels Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS-MS)-Analyse mit hoher Nachweisempfindlichkeit bestätigt. Struktur und Vorhandensein der in Palforzia<sup>®</sup> enthaltenen Proteine wird durch massenspektrometrische Aminosäure-Sequenzanalyse, Protein-Identität und die relative Häufigkeit einzelner Erdnussproteine charakterisiert. Zusätzlich werden die drei Hauptallergene Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 in Palforzia<sup>®</sup> routinemäßig über eine validierte Umkehrphasen-Hochleistungs-Chromatographie (RP-HPLC)-Methode in jeder Endproduktcharge bewertet, um das Profil dieser Allergene zu bestimmen und die Gleichmäßigkeit von Charge zu Charge sicherzustellen. Die allergene Potenz der immundominanten Allergene Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 wird zudem mittels validiertem „relative potency“ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kontrolliert (75).

Palforzia<sup>®</sup> enthält ein gleichbleibendes Profil aller Erdnussproteine, einschließlich der klinisch relevantesten Hauptallergene (Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6), sowie der Nebenallergene Ara h 3, Ara h 7, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 10, Ara h 11, Ara h 13, Ara h 14 und Ara h 15 (94). Palforzia<sup>®</sup> wird nach den GMP-Vorgaben hergestellt und ist damit das erste charakterisierte und qualitätskontrollierte standardisierte Erdnussprodukt, das eine konstante Zuführung aller relevanten Allergene gewährleistet.

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

#### *Wirkmechanismus*

Ähnlich wie bei anderen OIT ist der Wirkmechanismus von Palforzia® noch nicht im Detail verstanden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die ständige Einnahme niedriger Dosen Erdnussproteinen zu einer zunehmenden Desensibilisierung führt: Leichte allergische Reaktionen können als Folge erhöhter Konzentrationen von Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern, Erdnuss-spezifischen TH<sub>2</sub>-Zellen und proinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-4, IL-13) auftreten (26, 27). Eine verlängerte Exposition gegenüber Palforzia® während der OIT induziert jedoch eine chronische Überstimulation der TH<sub>2</sub>-Zellen, die dadurch inaktiv werden und / oder durch Apoptose absterben. Gleichzeitig wird stattdessen die Differenzierung von T-Zellen in immunsuppressive regulatorische T-Zellen (T<sub>reg</sub>) veranlasst (95). Der Treiber der Desensibilisierung ist daher die chronische Überaktivierung Erdnuss-spezifischer TH<sub>2</sub>-Zellen, die einen Populationswechsel von Erdnuss-spezifischen TH<sub>2</sub> zu Erdnuss-spezifischen T<sub>reg</sub>-Zellen bewirkt. Zirkulierende Erdnuss-spezifische IgG4-Antikörper im Blut binden an Erdnussallergene und maskieren diese, bevor sie von IgE-Antikörpern erkannt werden können. Damit wird die Bindung an IgE-Antikörper und die anschließende Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z.B. Histamin) aus basophilen Granulozyten und Mastzellen verhindert (95-97). Zusätzlich unterdrückt IgG4 die Immunantwort weiter, indem es über das Fc-Fragment (engl. fragment crystallizable fragment) der IgG-Rezeptor-II-Rezeptoren direkt an die Oberfläche von basophilen Granulozyten bindet, und eine Hemmung der Degranulation verursacht (95, 98). Zu den immunologischen Veränderungen im Zusammenhang mit der erfolgreichen Desensibilisierung gehören daher eine Abnahme Erdnuss-spezifischer TH<sub>2</sub>-Zellen, eine erst steigende, dann aber abfallende Konzentrationen Erdnuss-spezifischer IgE-Antikörper und proinflammatorischer Marker, sowie eine Zunahme von Erdnuss-spezifischen T<sub>reg</sub>-Zellen und Erdnuss-spezifischen IgG4-Antikörper wie auch entzündungshemmenden Botenstoffe (95, 99).

Hier besteht für Kleinkinder eine besondere Situation: Es gibt Hinweise für ein frühes Zeitfenster bis etwa 3 Jahren, in welcher eine OIT die weitere Entwicklung der Erdnussallergie verhindern bzw. deutlich verlangsamen könnte im Sinne der Induktion einer langanhaltenden, nachhaltigen Toleranz („Window of Opportunity“). Ein therapeutisches Eingreifen bereits im Kleinkindalter kann daher besonders effektiv und entsprechend bedeutsam für betroffene Patienten und insbesondere deren Eltern und Familien sein (32, 100).

Zusammengenommen bewirkt die Therapie mit Palforzia® zunächst eine vorübergehende Zunahme der Entzündungsreaktion, einschließlich erhöhter Mengen an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern. Während der OIT sinkt die Konzentration der Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörper jedoch wieder. Gleichzeitig steigt die Konzentration der IgG-Antikörper sowie der T<sub>reg</sub>-Zellen, wodurch ein Zustand der Desensibilisierung mit minimaler bis keiner klinischen Reaktion auf die Allergene hergestellt wird (53, 60, 62, 63, 101). Dadurch führt

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Palforzia® zu einer immunologisch gesteigerten Reaktionsschwelle gegenüber Erdnuss: Sowohl die symptomauslösende Allergendosis wird erhöht, als auch die klinische Reaktion auf Erdnuss-Exposition reduziert – im Alltag sinkt das Risiko für allergische Reaktionen auf Erdnuss (2, 95, 102, 103).

*Detailliertes Behandlungsschema*

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

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

Für genaue Angaben zur Anwendung von Palforzia® siehe die Produktinformation (83).

Während der initialen Aufdosierung am ersten Tag wird Palforzia® für Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren in steigenden geringen Mengen (0,5, 1, 1,5, 3 mg) Erdnussprotein in Intervallen von 20 bis 30 Minuten unter ärztlicher Aufsicht verabreicht. Wie für die SCIT gilt, dass Palforzia® in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung verabreicht werden muss, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist, sodass die Sicherheit der Patienten trotz ggf. auftretender unerwünschter Ereignisse gewährleistet wird. Wird diese Phase als toleriert erachtet, beginnt die Phase der Dosissteigerung. Während dieser Phase wird Palforzia® über einen Zeitraum von 6 Monaten täglich eingenommen, wobei die Dosis (1, 3, 6, 12, 20, 40, 80, 120, 160, 200, 240, 300 mg) alle zwei Wochen erhöht wird. Analog zur SCIT-Therapie, erfolgt jede erste Einnahme der nächsten Dosisstufe unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung. Während der Erhaltungsphase wird Palforzia® täglich in einer Dosis von 300 mg eingenommen. Da für Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 12-monatige Behandlung mit Palforzia® vorliegen, kann keine Empfehlung der Einnahme von Palforzia® über 12 Monate hinaus gegeben werden.

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

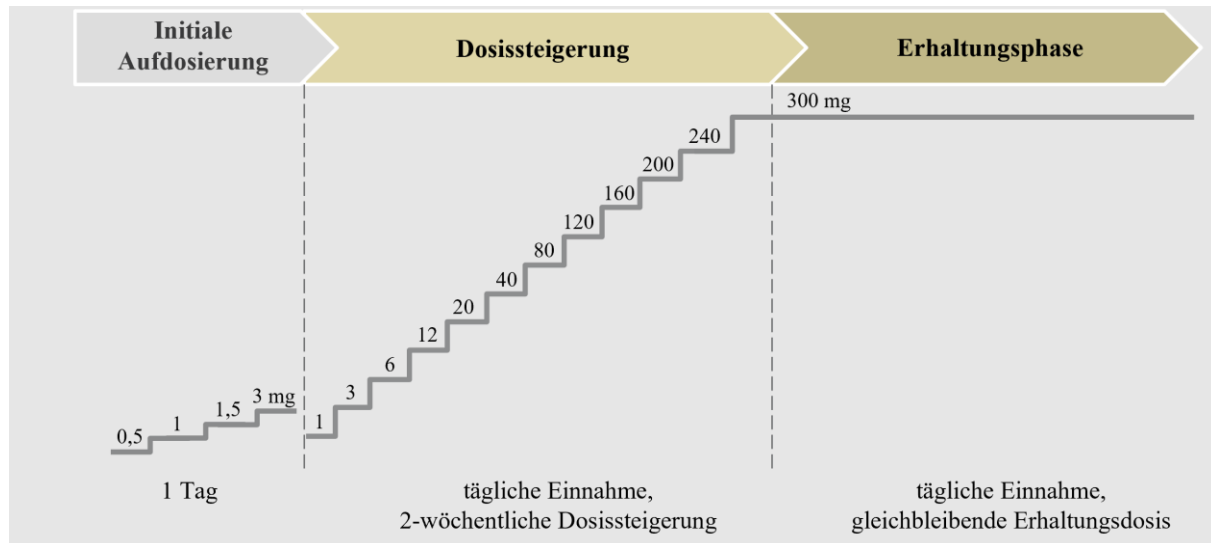


Abbildung 2-3: Übersicht über das Dosierungsschema basierend auf der Produktinformation von Palforzia® (eigene Darstellung nach (83)).

#### Immunmodulation durch AR101 (Palforzia®) in klinischen Studien

Die Immunmodulation während der Behandlung mit AR101 (Palforzia®) wurde insgesamt in bereits acht klinischen Studien an Patienten mit Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren untersucht (104). Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet wurde Palforzia® in der pivotalen Studie ARC005 (POSEIDON) an Probanden mit Erdnussallergie im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren untersucht. Nach der Behandlung mit Palforzia® wurde in der genannten klinischen Studie Veränderungen der wichtigsten immunologischen Marker in der Intention-to-Treat (ITT)-Population beobachtet (Tabelle 2-4): Die Konzentrationen der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörper wurden dabei in der ARC005-Studie (POSEIDON) zum Studieneintritt und zum Studienende erhoben.

In der Studie ARC005 (POSEIDON) betrug die mittlere Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration bei Palforzia®-behandelten Probanden zum Studieneintritt 25,7 kUA/l (SD = 35,495), die sich infolge der laufenden Immunmodulation zum Studienende auf 15,20 kUA/l (SD = 24,939) verringerte. Die Probanden der Placebo-Gruppe wiesen bei Studieneintritt eine mittlere IgE-Konzentration von 38,92 kUA/l (SD = 37,218) auf, die sich bis zum Studienende hingegen auf 52,89 kUA/l (SD = 40,310) erhöhte. Im Vergleich der Behandlungsgruppen (Palforzia® vs. Placebo) von Studieneintritt zu Studienende zeigte sich unter der Behandlung mit Palforzia® mit einer mittleren Differenz ( $\log_{10}$ -Werte) von 0,34 kUA/l [95%-KI = 0,24; 0,48] eine statistisch signifikante Verringerung ( $p < 0,0001$ ) der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration (Tabelle 2-4).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörperkonzentrationen bei Studieneintritt und Studienende in der Intention-to-Treat (ITT)-Population für die Studie ARC005 (POSEIDON)

ARC005	Studieneintritt		Studienende	
	AR101 (N = 98)	Placebo (N = 48)	AR101 (N = 98)	Placebo (N = 48)
<b>Erdnuss-spezifische IgE-Konzentration (kUA/l)</b>				
N	87	45	76	38
Mittelwert (SD)	25,27 (35,495)	38,92 (37,218)	15,20 (24,939)	52,89 (40,310)
Median	6,80	30,00	100,00	44,07
LS-MW [95 %KI] <sup>a,b</sup>	0,34 [0,24; 0,48]			
p-Wert	< 0,0001			
<b>Erdnuss-spezifische IgG4-Konzentration (mgA/l)</b>				
n	85	45	76	39
Mittelwert (SD)	1054,118 (2293,6332)	1035,778 (1879,4202)	8521,316 (12663,5358)	1243,077 (1688,3987)
Median	370,0	360,0	3570,0	700,0
LS-MW [95 % KI] <sup>a,b</sup>	7,47 [4,82; 11,56]			
p-Wert	< 0,0001			
Die Messung der IgE-Konzentrationen erfolgte vor der Screening-DBPCFC und der Exit-DBPCFC. a: Das geometrische Mittelwertverhältnis von Studienende zu Studieneintritt wurden durch Berechnung des Mittelwerts auf der log <sub>10</sub> -Skala und Umrechnung des Mittelwerts auf die ursprüngliche Skala durch Berechnung des Antilogs berechnet. b: Der Vergleich der Behandlungsgruppen (AR101 (Palforzia <sup>®</sup> ) vs. Placebo) hinsichtlich der Veränderung vom Studieneintritt bis zum Studienende (log <sub>10</sub> Skala) basierte auf einem ANCOVA-Modell mit Termen für die Behandlungsgruppe, das Land und dem Screening-Wert (log <sub>10</sub> Skala). Geometrische LS-Mittelwertverhältnisse wurden in die ursprüngliche Skala umgerechnet, indem der Antilog der log <sub>10</sub> Mittelwertdifferenz berechnet wurde. KI: Konfidenzintervall; kUA/l: Kilo-Units Allergen-spezifisches IgE pro Liter; mgA/l: Milligramm Allergen-spezifisches IgG pro Liter; LS-MW: LS-Mittelwert; Ig: Immunglobulin; ITT: engl. Intention-to-Treat; N: Anzahl der Probanden im Analyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis.				

Der Trend zur Abnahme der IgE-Konzentration wurde zuvor auch in den Palforzia<sup>®</sup>-Studien mit erdnussallergischen Probanden im Alter von 4 bis 17 Jahren beobachtet, die bereits vom G-BA bewertet wurden (104, 105).

In der Palforzia<sup>®</sup>-Gruppe zeigte sich zu Studieneintritt eine Konzentration der Erdnuss-spezifischen IgG4-Antikörper von 1054,118 mgA/l (SD = 2293,6332), die bis zum Studienende auf 8521,316 mgA/l (SD = 12663,5358) erheblich anstieg. In der Placebo-Gruppe blieb die Erdnuss-spezifische IgG4-Konzentration mit 1035,778 mgA/l (SD = 1879,4202) bei

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Studieneintritt und 1243,007 mgA/l (SD = 1688,3987) bei Studienende annähernd unverändert. Auch hier zeigte sich im Vergleich der Behandlungsgruppen (Palforzia® vs. Placebo) von Studieneintritt zu Studienende unter der Behandlung mit Palforzia® mit einer mittleren Differenz von 7,47 mgA/l [95%-KI = 4,82; 11,56] ein statistisch signifikanter Vorteil von Palforzia® hinsichtlich der Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration von Studieneintritt zu Studienende ( $p < 0,0001$ ). Somit trat ein erfolgreicher Ig-Klassenwechsel von Erdnuss-spezifischem IgE hin zu IgG4 ein, welches als blockierender Antikörper wirkt.

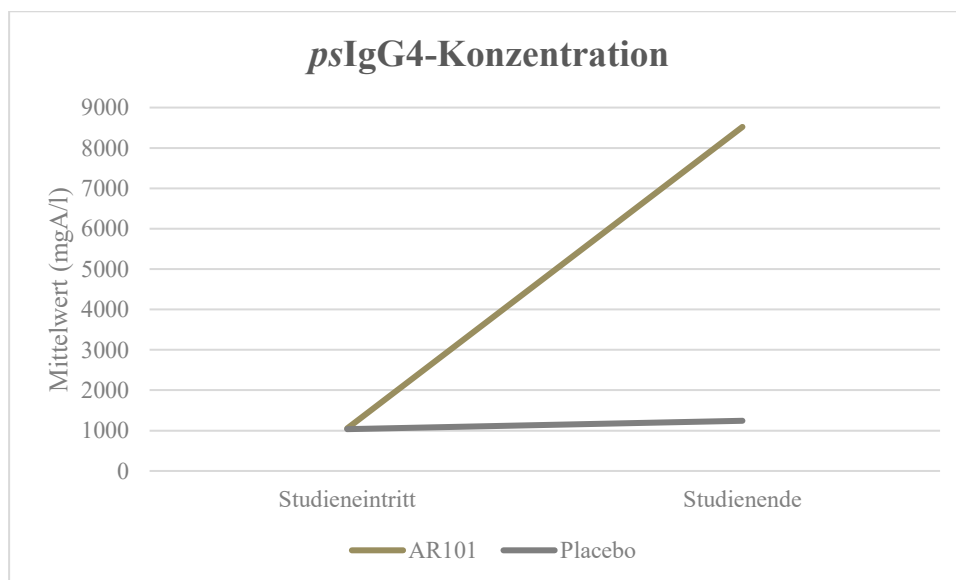
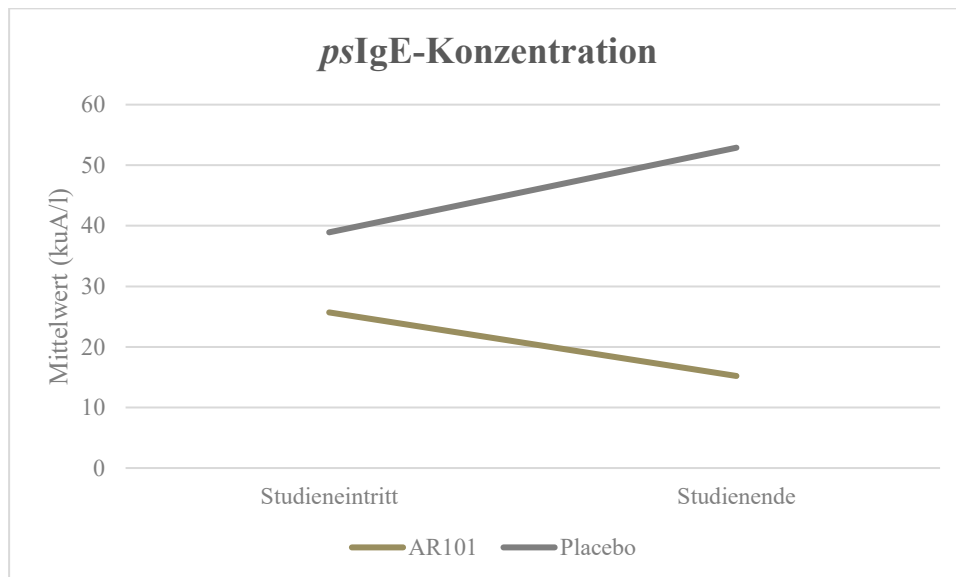


Abbildung 2-4: Veränderung der Erdnuss-spezifischen IgE- und IgG4-Antikörperkonzentrationen bei Studieneintritt und Studienende in der Intention-to-Treat (ITT)-Population für die Studie ARC005 (POSEIDON).



---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Zusammengenommen wurde die immunmodulatorische Wirkung von Palforzia® in neun randomisierten kontrollierten Phase 3-Studien beobachtet und durch Langzeitbeobachtungen weiter unterstützt (104, 106). Die Behandlung mit Palforzia® führte in den klinischen Studien zu einer Verringerung der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration und einer Erhöhung der Erdnuss-spezifischen IgG4-Konzentration und damit zu einer Immunmodulation. Die Desensibilisierung wurde zudem mit Hautpricktests (106) und eindrucksvoll in oralen Provokationstests (siehe Wirksamkeitsendpunkte in Modul 4) bestätigt.

**Fazit**

Palforzia® bietet für Kleinkinder von 1 bis einschließlich 3 Jahren erstmals eine zugelassene, kausale und wirksame Therapieoption zur Behandlung ihrer Erdnussallergie. Der desensibilisierende Effekt der Therapie zeigt sich sowohl auf molekularer Ebene durch die Bildung blockierender IgG4-Antikörper als auch durch eine bedeutsame Erhöhung des Schwellenwerts („Toleranzentwicklung“) für eine allergische Reaktionen auf Erdnuss (siehe Wirksamkeitsendpunkte in Modul 4) (2, 102, 103). Zudem gibt es bei Kleinkindern Hinweise auf das Potenzial, in diesem frühen Zeitfenster durch eine Allergen-Immuntherapie erfolgreich den weiteren Verlauf der Allergie positiv zu beeinflussen im Sinne einer langanhaltenden, nachhaltigen Toleranzinduktion auswirken kann (32, 107, 108) – das sog. „Window of opportunity“.

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

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

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

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

Die Angaben in Tabelle 2-5 wurden der Produktinformation von Palforzia<sup>®</sup> entnommen (83).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

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

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Beyer K. A European perspective on immunotherapy for food allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1179-84.
2. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select.* 2021;5:195-243.
3. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1128-37 e1.
4. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. *Allergol Select.* 2017;1(1):21-7.
5. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):584-91.
6. Dolle-Bierke S, Hofer V, Francuzik W, Naher AF, Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, et al. Food-Induced Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2069-79 e7.
7. Spolidoro GCI, Ali MM, Amara YT, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78(9):2361-417.
8. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.
9. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(2):367-74.
10. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr.* 2000;137(6):749-55.
11. Suprun M, Sicherer SH, Wood RA, Jones SM, Leung DYM, Henning AK, et al. Early epitope-specific IgE antibodies are predictive of childhood peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1080-8.
12. Al-Muhsen S, Clarke AE, Kagan RS. Peanut allergy: An Overview. *CMAJ.* 2003;168(10):1279-85.
13. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(6):719-39.
14. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(5):378-82.
15. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(8):1135-43.

16. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, Ravid NL, Mullarkey C, Rubes M, et al. Child and Parental Reports of Bullying in a Consecutive Sample of Children With Food Allergy. *Pediatrics*. 2013;131(1):e10-7.
17. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL). *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020.
18. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024.
19. Muraro A, Dubois AE, DunnGalvin A, Hourihane JO, de Jong NW, Meyer R, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy*. 2014;69(7):845-53.
20. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and Cellular Mechanisms of Food Allergy and Food Tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):984-97.
21. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17098.
22. Knoop KA, Miller MJ, Newberry RD. Transepithelial antigen delivery in the small intestine: different paths, different outcomes. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(2):112-8.
23. Steinbach EC, Plevy SE. The role of macrophages and dendritic cells in the initiation of inflammation in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):166-75.
24. Zhao H, Liao X, Kang Y. Tregs: Where We Are and What Comes Next? *Front Immunol*. 2017;8:1578.
25. Pandiyan P, Zhu J. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3+ regulatory T cells. *Cytokine*. 2015;76(1):13-24.
26. Lee JB. Regulation of IgE-Mediated Food Allergy by IL-9 Producing Mucosal Mast Cells and Type 2 Innate Lymphoid Cells. *Immune Netw*. 2016;16(4):211-8.
27. Chan CJ, Richardo T, Lim RLH. Current Trend in Immunotherapy for Peanut Allergy. *Int Rev Immunol*. 2018;37(6):279-90.
28. Mirchandani AS, Besnard AG, Yip E, Scott C, Bain CC, Cerovic V, et al. Type 2 innate lymphoid cells drive CD4+ Th2 cell responses. *J Immunol*. 2014;192(5):2442-8.
29. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang ML, Ward AC, Vuillermin P. The Potential Link between Gut Microbiota and IgE-Mediated Food Allergy in Early Life. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):7235-56.
30. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med*. 2008;205(4):897-913.
31. Sanderson MP, Wex E, Kono T, Uto K, Schnapp A. Syk and Lyn mediate distinct Syk phosphorylation events in Fc $\epsilon$ RI-signal transduction: implications for regulation of IgE-mediated degranulation. *Mol Immunol*. 2010;48(1-3):171-8.
32. Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, Nowak-Wegrzyn A, Wood RA, Sampson HA, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2022;399(10322):359-71.
33. Parker KM, Dang TD, Wijesuriya R, Soriano VX, Lowe AJ, Dharmage SC, et al. Longitudinal peanut and Ara h 2 specific-IgE, -IgG(4), and -IgG(4)/-IgE ratios are associated with the natural resolution of peanut allergy in childhood. *Allergy*. 2024.
34. Brough HA, Turner PJ, Wright T, Fox AT, Taylor SL, Warner JO, et al. Dietary management of peanut and tree nut allergy: what exactly should patients avoid? *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):859-71.

35. Meadows JA, Yu S, Hass SL, Guerin A, Latremouille-Viau D, Tilles SA. Health-care resource utilization associated with peanut allergy management under allergen avoidance among commercially insured individuals. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(4):333-42.
36. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. *Allergy.* 2020;76(5):1367-84.
37. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):156-64.
38. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. The effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019.
39. Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:1193.
40. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan CH, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy.* 2016;71(9):1241-55.
41. Blum LA, Ahrens B, Klimek L, Beyer K, Gerstlauer M, Hamelmann E, et al. White paper peanut allergy—part 2: Diagnosis of peanut allergy with special emphasis on molecular component diagnostics. *Allergo Journal International.* 2021;30(8):270-81.
42. Remington BC. Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods. 2013.
43. Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(4):610-20.
44. McKenna C, Klontz KC. Systemic allergic reaction following ingestion of undeclared peanut flour in a peanut-sensitive woman. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(3):234-6.
45. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62(8):857-71.
46. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). *Allergo J Int.* 2021;30(1):1-25.
47. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. APPEAL (Allergy to Peanuts ImPacting Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;143(2).

48. Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2019;7:2515135519869763.
49. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity.* 2017;47(1):32-50.
50. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Boing S, Brehler R, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (OGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select.* 2022;6:167-232.
51. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(2):256-62.
52. Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):973-82.
53. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):640-6 e1.
54. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):119-27 e1-7.
55. Anagnostou K, Clark A. Peanut immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:30.
56. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
57. Joint Task Force on Practice P, American Academy of Allergy A, Immunology, American College of Allergy A, Immunology, Joint Council of Allergy A, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3 Suppl):S25-85.
58. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, Sussman GL, Brown-Whitehorn TF, Nadeau KC, et al. Effect of Varying Doses of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Exposure Among Patients With Peanut Sensitivity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(18):1798-809.
59. Ramesh M, Karagic M. New modalities of allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(12):2848-63.
60. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):654-60.
61. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2014;383(9925):1297-304.

62. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):83-91 e1.
63. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):292-300, e1-97.
64. Yu GP, Weldon B, Neale-May S, Nadeau KC. The safety of peanut oral immunotherapy in peanut-allergic subjects in a single-center trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(2):179-82.
65. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):286-91, 91 e1-6.
66. Novartis. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2023.
67. Kreutzkamp B. Die Rolle von IgE in der Krebsabwehr. *Allergo Journal.* 2020;29(8):12.
68. Sampson HA, Leung DYM, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127(5):1309-10.e1.
69. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;139(3):873-81.e8.
70. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *European Journal of Pediatrics.* 2011;170(11):1471-4.
71. Fiocchi A, Artesani MC, Riccardi C, Mennini M, Pecora V, Fierro V, et al. Impact of Omalizumab on Food Allergy in Patients Treated for Asthma: A Real-Life Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2019;7(6):1901-9.e5.
72. Brandstrom J, Vetander M, Sundqvist AC, Lilja G, Johansson SGO, Melen E, et al. Individually dosed omalizumab facilitates peanut oral immunotherapy in peanut allergic adolescents. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(10):1328-41.
73. van der Heiden M, Nopp A, Brandstrom J, Carvalho-Queiroz C, Nilsson C, Sverremark-Ekstrom E. A pilot study towards the immunological effects of omalizumab treatment used to facilitate oral immunotherapy in peanut-allergic adolescents. *Scand J Immunol.* 2020:e13005.
74. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, Shreffler WG, Kim EH, Jones SM, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med.* 2024;390(10):889-99.
75. Leonard SA, Ogawa Y, Jedrzejewski PT, Maleki SJ, Chapman MD, Tilles SA, et al. Manufacturing processes of peanut (*Arachis hypogaea*) allergen powder-dnfp. *Front Allergy.* 2022;3:1004056.
76. U.S. Department of Health and Human Services FaDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine, Office of Regulatory Affairs,. Guidance for industry, quality systems approach to pharmaceutical CGMP regulations. 2006.
77. Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(6):1077-81.



78. Maleki SJ, Viquez O, Jacks T, Dodo H, Champagne ET, Chung SY, et al. The major peanut allergen, Ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(1):190-5.
79. Filep S, Block DS, Smith BRE, King EM, Commins S, Kulis M, et al. Specific allergen profiles of peanut foods and diagnostic or therapeutic allergenic products. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):626-31 e7.
80. Moghaddam AE, Hillson WR, Noti M, Gartlan KH, Johnson S, Thomas B, et al. Dry roasting enhances peanut-induced allergic sensitization across mucosal and cutaneous routes in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1453-6.
81. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-25 e43.
82. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res.* 2011;31(1):61-75.
83. EMA. Palforzia® EPAR-Produktinformation, Stand: 01.2025. 2025.
84. Palladino C, Breiteneder H. Peanut allergens. *Mol Immunol.* 2018;100:58-70.
85. Mueller GA, Maleki SJ, Pedersen LC. The molecular basis of peanut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(5):429.
86. Burks W, Sampson HA, Bannon GA. Peanut allergens. *Allergy.* 1998;53(8):725-30.
87. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibanez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):603-7.
88. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernandez-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy.* 2015;70(4):391-407.
89. Renand A, Farrington M, Whalen E, Wambre E, Bajzik V, Chinthrajah S, et al. Heterogeneity of Ara h Component-Specific CD4 T Cell Responses in Peanut-Allergic Subjects. *Front Immunol.* 2018;9:1408.
90. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Makela MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy.* 2015;70(10):1239-45.
91. Palmer GW, Dibbern DA, Jr., Burks AW, Bannon GA, Bock SA, Porterfield HS, et al. Comparative potency of Ara h 1 and Ara h 2 in immunochemical and functional assays of allergenicity. *Clin Immunol.* 2005;115(3):302-12.
92. Kulis M, Chen X, Lew J, Wang Q, Patel OP, Zhuang Y, et al. The 2S albumin allergens of *Arachis hypogaea*, Ara h 2 and Ara h 6, are the major elicitors of anaphylaxis and can effectively desensitize peanut-allergic mice. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):326-36.
93. Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, Knulst AC, Knol EF. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(4):583-90.
94. Aimmune Therapeutics. CTD-Modul 2, Abschnitt 2.5 (Clinical Overview). 2023.
95. Kulis MD, Patil SU, Wambre E, Vickery BP. Immune mechanisms of oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):491-8.
96. Sahin E, Bafaqeeh SA, Guven SG, Cetinkaya EA, Muluk NB, Coskun ZO, et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(5):1-3.
97. Larsen JN, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug Discov Today.* 2016;21(1):26-37.

98. Chirumbolo S, Bjorklund G, Sboarina A, Vella A. The role of basophils as innate immune regulatory cells in allergy and immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(4):815-31.
99. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):751-65.
100. Du Toit G, Brown KR, Vereda A, Irani AM, Tilles S, Ratnayake A, et al. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy in Children 1 to Less Than 4 Years of Age. *NEJM Evid.* 2023;2(11):EVIDoa2300145.
101. Wambre E. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Science Translational Medicine.* 2017.
102. Yu S, Smith A, Hass S, Wu E, Chai X, Zhou J, et al. The Risk Reduction of Accidental Exposure-Related Systemic Allergic Reactions Extrapolated Based on Food Challenge Data After 1 Year of Peanut Oral Immunotherapy. *Adv Ther.* 2021;38(8):4321-32.
103. Fernandez-Rivas M, Vereda A, Vickery BP, Sharma V, Nilsson C, Muraro A, et al. Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy. *Allergy.* 2021.
104. G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aimmune Therapeutics GmbH, AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®), Modul 4A, Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666. 2021.
105. G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aimmune Therapeutics GmbH, AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®), Modul 2, Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666. 2021.
106. Aimmune Therapeutics. Clinical Study Report: Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON). 2022.
107. Jeimy S, Yu N, Chan ES, Cook V. Oral immunotherapy for treatment of food allergy in infants and preschoolers. *CMAJ.* 2024;196(23):E790-E1.
108. Landry V, Lewis R, Lewis W, MacDonald L, Carson B, Chandra K, et al. Safety and adherence of early oral immunotherapy for peanut allergy in a primary care setting: a retrospective cross-sectional study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024;20(1):57.