

**Dokumentvorlage, Version vom  
04.04.2024**

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

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

Stallergenes GmbH

### **Modul 3 A**

*Zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis  
3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie*

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

Stand: 14.01.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	96
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	97
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht von Studien zur Prävalenz von Sensibilisierung und bestätigter Allergie gegen Erdnuss in Deutschland .....	33
Tabelle 3-2: Übersicht der vier beschriebenen Vorgehensweisen zur Abschätzung der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland .....	37
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-4: Kontraindikationen von Palforzia® gemäß Produktinformation zur Ermittlung der für die Behandlung in Frage kommenden Patienten (Zielpopulation) (1).....	40
Tabelle 3-5: Schrittweise Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß Indikation von Palforzia® (159) .....	41
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	42
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-9: Palforzia® für die initiale Aufdosierung .....	59
Tabelle 3-10: Palforzia® Dosis für die Dosissteigerung.....	60
Tabelle 3-11: Tagesdosis von Palforzia® für die Erhaltungstherapie .....	61
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	68
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	69
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-17: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren.....	77
Tabelle 3-18: Dosis und Kapseldarreichung für die initiale Aufdosierung für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren.....	77
Tabelle 3-19: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung bei Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren .....	78
Tabelle 3-20: Konfiguration der Tagesdosis für die Phase der Dosissteigerung bei Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren .....	79
Tabelle 3-21: Konfiguration der Tagesdosis für die Erhaltungsphase .....	80

Tabelle 3-22: Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen.....	81
Tabelle 3-23: Anleitungen zur Handhabung von Kofaktoren.....	85
Tabelle 3-24: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen (Alter 1–17 Jahre).....	89
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung nach Risk- Management-Plan.....	93
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	97

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGATE	Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie - Training und Edukation e. V.
AIT	Allergen-Immuntherapie
Ara h	<i>Arachis hypogaea</i> Allergen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APPEAL	engl. Allergy to Peanuts Impacting Emotions and Life
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD4	engl. Cluster of Differentiation 4
cGMP	engl. current Good Manufacturing Practice
CoFAR	engl. Consortium for Food Allergy Research
DBPCFC	engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge
EAACI	engl. European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ED	engl. Eliciting Dose
EMA	engl. European Medicines Agency
EURD	engl. European Union Reference Dates
EoE	eosinophile Ösophagitis, engl. eosinophilic esophagitis
EPAR	engl. European Public Assessment Report
FDA	engl. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GPA	Gesellschaft Pädiatrische Allergologie
ICD	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
IL-4	Interleukin-4

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IL-9	Interleukin-9
IU	engl. International Unit
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
kUA/l	engl. kilo-units of allergen-specific IgE
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, engl. Market Authorization Holder
Median ED <sub>50</sub>	mediane symptomauslösende Dosis
MCAD	Mastzellaktivierungserkrankung, engl. Mast Cell Activation Disease
MedDRA	engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities
n.v.	nicht verfügbar
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OIT	orale Immuntherapie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PL	Packungsbeilage, engl. Package leaflet
PRACTALL	engl. PRACTical ALLergy
PSUR	engl. Periodic Safety Update Report
PTAH	engl. peanut ( <i>Arachis hypogaea</i> ) allergen powder-dnfp, PTAH, Palforzia®
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	engl. Summary of Product Characteristics
Syk	engl. spleen tyrosine kinase
TH <sub>2</sub>	T-Helfer-Zellen Typ-2
T <sub>reg</sub>	regulatorische T-Zellen
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VITAL	engl. Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Palforzia® ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 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 Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen (1). Palforzia® ist seit dem 17. Dezember 2020 bereits zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie zugelassen. Am 19.12.2024 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie erweitert wurde, was das vorliegende Anwendungsgebiet darstellt.

Für das Anwendungsgebiet für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie fanden zwei Beratungsgespräche zu Palforzia® statt (2, 3). In beiden Beratungsgesprächen wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) definiert (2, 3). Zu der Zeit war die Firma Aimmune Therapeutics Ireland Limited Zulassungsinhaber und Inverkehrbringer von Palforzia®. Zum 1. September 2023 wurde das Medikament an die in der Schweiz geführte Firma Stallergenes verkauft, zu der auch die Stallergenes GmbH gehört.

In der zum Nachweis des Zusatznutzens von Palforzia® herangezogenen Studie für das hier vorliegende neue Anwendungsgebiet wurde beobachtendes Abwarten mittels Placebo-Behandlung und einer strikten Erdnussvermeidung in beiden Studienarmen operationalisiert.

Während der DBPCFC, bei versehentlicher Exposition und klinischer Notwendigkeit war zudem der Zugang zu Notfallmedikation in beiden Studienarmen nach Bedarf möglich.

Unter dem Vorbehalt (siehe Modul 1 Abschnitt 1.5) der Rechtmäßigkeit der Frühen Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren sollte aus Sicht der Stallergenes GmbH zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Palforzia® im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie analog **beobachtendes Abwarten** als zVT bestimmt werden.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das Anwendungsgebiet von Palforzia® für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden (2, 3).

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 (4-6). Die erste frühe Nutzenbewertung wurde vom damaligen Zulassungsinhaber Aimmune Therapeutics Ireland Limited und deren deutschen Niederlassung Aimmune Therapeutics Germany GmbH eingereicht. Zum 1. September 2023 wurde die Substanz von der in der Schweiz ansässigen Firma Stallergenes gekauft, zu der auch die in Deutschland ansässige Stallergenes GmbH gehört.

Da sich die Versorgungssituation nicht geändert hat und damit ungeachtet des Alters der Betroffenen weiterhin keine Arzneimittel oder Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit Erdnussallergie abseits von Palforzia® zugelassen sind, wurde beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl*

*der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (7):

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

Die folgende Darlegung dient der Begründung der in Abschnitt 3.1.1 genannten zVT im zu bewertenden Anwendungsgebiet nach den oben genannten Kriterien:

*Zu Kriterium 1)*

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

*Zu Kriterium 2)*

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

*Zu Kriterium 3)*

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

*Zu Kriterium 4)*

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden

Indikation abgebildet. Dabei lässt sich feststellen, dass derzeit keine zugelassene Behandlung einer Erdnussallergie für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren existiert (8-13). Die Optionen zur Behandlung einer Erdnussallergie in der Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren beschränken sich bislang auf eine strikte Vermeidung von Erdnüssen sowie die Behandlung allergischer Symptome durch den Notfalleinsatz von Adrenalinautoinjektoren.

Die Darlegung zu Kriterium 4 verdeutlicht, dass die in Abschnitt 3.1.1 genannte zVT beobachtendes Abwarten dem aktuellen Versorgungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Unter dem Vorbehalt (siehe Modul 1 Abschnitt 1.5) der Rechtmäßigkeit der initialen Frühen Nutzenbewertung der Altersgruppe 4 bis 17 Jahre benennt die Stallergenes GmbH daher auch in dieser Altersgruppe 1 bis einschließlich 3 Jahre **beobachtendes Abwarten** als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 beruhen auf der aktuell gültigen Produktinformation von Palforzia® (1), den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen (Beratungsanforderung 2016-B-119 vom 20. Oktober 2016 und Beratungsanforderung 2019-B-309 vom 27. Februar 2020) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA (2, 3), dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Palforzia® für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren (4-6) sowie der einschlägigen Fachliteratur.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA. Palforzia® EPAR-Produktinformation, Stand: 01.2025. 2025.
2. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-119. 2016.
3. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-309. 2020.
4. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Erdnussallergie,  $\geq 4$  Jahre), Stand: 07.04.2022. 2022.

5. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse), Stand: 07.04.2022. 2022.

6. G-BA. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: Erdnussprotein. 2020.

7. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 28.08. . 2024.

8. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.

9. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int*. 2015;24:256-93.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Gemäß dem in der Produktinformation angegebenen Anwendungsgebiet wird Palforzia® angewendet zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. Die Anwendung von Palforzia® kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen (1).

#### **Erdnussallergie als schwerste Form der Nahrungsmittelallergien**

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 (2-5). 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 (6, 7). In Deutschland reagieren schätzungsweise 0,5 – 1,1 % der Kinder allergisch auf Erdnuss (8, 9), wobei sich die Krankheit normalerweise in der frühen Kindheit entwickelt und im Gegensatz zu anderen Nahrungsmittelallergien meist lebenslang bestehen bleibt (10, 11). Somit besteht für die Erdnussallergie ein hoher medizinischer Bedarf für eine möglichst früh einsetzende und wirksame Behandlung.

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 (6, 12).

Für Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren steht bisher keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, welche die zugrundeliegende Ursache einer Erdnussallergie adressiert (6, 7, 13). 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 Deutschland nicht verpflichtend. Daher kommt es in Deutschland trotz aktiver Vermeidung zu allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss (3, 4, 14). 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 (14-18).

### **Ätiologie und Pathomechanismus**

Das Immunsystem schützt einen gesunden Menschen, indem es zwischen harmlosen und schädlichen Substanzen unterscheiden kann (19). Der Prozess, durch den das Immunsystem Substanzen als „harmlos“ identifiziert, wird als „Toleranzentwicklung“ bezeichnet. Toleranz ist ein immunologischer Zustand, in dem die Immunreaktion nach Exposition gegenüber der harmlosen Substanz unterdrückt wird (20-22). Diese Toleranzinduktion wird insbesondere durch regulatorische T-Zellen ( $T_{reg}$ ) gesteuert. Die zugrunde liegenden Mechanismen, die zur Unterdrückung der Immunantwort durch  $T_{reg}$ -Zellen führen, sind noch nicht vollständig verstanden. Bekannt ist bereits, dass  $T_{reg}$ -Zellen entzündungshemmende Zytokine produzieren, die die Aktivität von T-Helferzellen, B-Zellen und anderen an der Immunantwort beteiligten Zellen unterdrücken (23, 24).

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

#### Sensibilisierungsphase

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

Die genauen molekularbiologischen Grundlagen der Aufnahme und Prozessierung von Nahrungsmittelallergenen sind noch nicht vollständig verstanden. Es wird angenommen, dass Nahrungsmittelallergene bei der Verdauung auch durch dendritische Zellen aufgenommen werden. Diese Zellen präsentieren daraufhin das Allergen oder Allergenfragment auf deren Oberfläche durch Bindung an den Major-Histokompatibilitäts-Komplex. Bei Kontakt mit diesen präsentierten Antigenen und durch Stimulation mit Interleukin-4 (IL-4) differenzieren sich naive  $CD4^+$  T-Zellen zu allergen-spezifischen T-Helfer Typ-2 ( $T_H2$ )-Zellen und sekretieren daraufhin verschiedene Zytokine (25). Diese führen u.a. zur Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen und zur Proliferation und Aktivierung von Mastzellen (26, 27). Diese Plasmazellen sekretieren allergen-spezifische IgE-Antikörper (Immunglobulin E), welche einerseits die entsprechenden Antigene und andererseits die

hochaffinen IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Effektorzellen (z.B. Mastzellen und basophilen Granulozyten) binden. Eine detailliertere Beschreibung der Ätiologie findet sich in Modul 2.

Die beispielsweise für Erdnuss spezifischen IgE-Antikörper können im Blut der Betroffenen detektiert und so zum Nachweis einer Sensibilisierung herangezogen werden (28). Generell gilt: Je höher der Anteil an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern im Blut ist, desto ausgeprägter ist die Sensibilisierung und damit die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer klinisch manifesten Erdnussallergie (29-33). Bei Vorliegen einer Konzentration von IgE-Antikörpern gegen das Erdnussprotein Ara h (*Arachis hypogaea* Allergen) 2 von > 14,4 kUA/l (engl. kilo-units of allergen-specific IgE) wird beispielsweise eine 90%ige Wahrscheinlichkeit für eine positive Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss angenommen (29).

### *Effektorphase*

Um auf ein Allergen mit allergischen Symptomen zu reagieren, muss bereits eine Sensibilisierung gegen das Allergen erfolgt sein. Allergen-spezifische IgE-Antikörper sind nach Bildung durch Plasmazellen auf der Oberfläche von Mastzellen lokalisiert und zirkulieren zudem frei im Blut des sensibilisierten Patienten. Durch Kontakt mit dem entsprechenden Antigen kommt es zu einer Aktivierung der Mastzellen. Dies löst eine Signalkaskade aus, die zur Degranulation führt (34). Dabei werden Entzündungsmediatoren wie Histamin, Tryptase, der Plättchenaktivierende Faktor (engl. Platelet Activating Factor, PAF), Prostaglandine und Zytokine freigesetzt, welche für das Auftreten der allergischen Symptome verantwortlich sind (35, 36).

Insbesondere im frühen Verlauf der Krankheitsentwicklung ist eine steigende Konzentration dieser Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörper zu beobachten, d.h. der Grad der Sensibilisierung nimmt zu (siehe Modul 2). Hier wird der Unterschied zwischen Kleinkindern und älteren Kindern deutlich: Während sich bei älteren Kindern bereits hohe Erdnuss-spezifische IgE-Konzentrationen entwickelt haben, sind die Werte früh im Verlauf bei Kleinkindern oft noch deutlich geringer. Daher 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 im Sinne einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion, zeigten sich bereits in klinischen Studien (37) („Window of Opportunity“). 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 (38, 39).

### **Krankheitsverlauf und Prognose**

Die Erdnussallergie ist eine der häufigsten Nahrungsmittelallergien bei Kindern (8). Sie manifestiert sich meist im Kleinkindalter (nach ca. 18 Monaten, (40)) und hält, anders als bei

z.B. einer Milch- oder Hühnereiallergie, bei etwa 80 % der betroffenen Kinder lebenslang an (10, 11, 41, 42). Im Fall der Ei- oder Milchallergie hingegen entwickeln bis zu 75 % der Patienten im Laufe der Kindheit eine spontane Toleranz (42, 43). Es wurden wenige Fälle beschrieben, in denen Erdnussallergiker zunächst eine spontane Toleranz gegen Erdnuss entwickelten, es dann jedoch zu erneuten allergischen Reaktionen auf Erdnuss kam (41). In diesen Fällen der spontanen Toleranz steigt das Risiko eines Rückfalls, wenn Patienten weiterhin auf Erdnuss verzichten (44). Eine etwaige Progression der Erkrankung ist nicht bekannt und aufgrund des starken Einflusses von Kofaktoren grundsätzlich schwer nachzuweisen (siehe Abschnitt „Einflussfaktoren“). Es wird angenommen, dass allergische Krankheiten in der Familiengeschichte ein starker Risikofaktor für das grundsätzliche Auftreten einer Nahrungsmittelallergie sind (40).

Todesfälle aufgrund von Nahrungsmittelallergien sind eher selten, schwerere allergische Reaktionen treten allerdings bei der Erdnussallergie im Vergleich zu anderen Allergien am häufigsten auf (2). In einer Beobachtungsstudie in den USA waren Erdnussallergien zu etwa 90 % für die durch Nahrungsmittelallergie hervorgerufenen Todesfälle verantwortlich (45-50). In Deutschland treten Todesfälle aufgrund von Erdnussallergie eher selten auf, eine klare Assoziation zu schwereren allergischen Reaktionen ist dennoch grundsätzlich gegeben (3, 4). Die Erdnussallergie wird daher als lebenslange und besonders gravierende Nahrungsmittelallergie angesehen.

Hier besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet die Theorie des o.g. „Window of Opportunity“ (38): So gibt es deutliche Hinweise, dass bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine frühe Allergen-Immuntherapie erfolgreich den weiteren Verlauf der Allergie positiv, im Sinne einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion beeinflussen kann (37, 39). Diese erhöhte Wirksamkeit im „Window of Opportunity“ durch eine gezielte frühe Exposition mit Erdnussallergenen verdeutlicht den Stellenwert einer Immuntherapie bei allergischen Kleinkindern zwischen 1 und einschließlich 3 Jahren.

Mit zunehmendem Alter können die körperlichen Reaktionen bei Allergenexposition gravierender werden, die indirekten Auswirkungen auf das alltägliche Leben von Patienten und deren Eltern, Angehörige und Betreuer bleiben bestehen: Diätetische Einschränkungen, ständige Achtsamkeit, soziale Isolation und Angst vor einer versehentlichen Exposition beeinflussen das psychische Wohlbefinden der betroffenen Kinder und Jugendlichen negativ (5, 51). Eltern und Betreuungspersonen leiden indirekt gleichermaßen unter den Umständen der Allergie ihrer Kinder und erleben emotionalen Stress, Angstzustände und depressive Episoden. Auch die Tatsache, dass es bislang keine adäquate Behandlungsoption gibt, scheint ein weiterer stressauslösender Faktor im Zusammenhang mit Nahrungsmittelallergien zu sein (51). Daher ist eine so früh wie möglich beginnende Therapie nicht nur im Hinblick auf pathophysiologische Mechanismen von Bedeutung, sondern auch in Bezug auf die zum Teil tiefgreifenden psychosozialen Auswirkungen für Patienten und ihre Familie.

## Die verschiedenen Allergene der Erdnuss

Bei einer Allergie bilden sich Antikörper spezifisch gegen bestimmte Allergene. Bei der Erdnuss wurden 16 Ara h Proteine als Allergene identifiziert (52). Die Nomenklatur dieser Allergene basiert auf der lateinischen Bezeichnung der Erdnuss, *Arachis hypogea*. Ara h Proteine lassen sich bestimmten Proteinfamilien (z.B. Speicherproteine, Oleosine) zuordnen sowie anhand ihrer Potenz in Haupt- und Nebenallergene klassifizieren (52, 53). Hauptallergene haben die höchste IgE-Bindungskapazität und lösen bei mehr als 50 % der Patienten mit Erdnussallergie eine allergische Reaktion aus (46). Zu den wichtigsten Hauptallergenen der Erdnuss gehören Ara h 1 und Ara h 3 (Cupin-Superfamilie) sowie Ara h 2 und Ara h 6 (Prolamin-Superfamilie) (52, 54, 55). Erdnuss-spezifische IgE-Antikörper gegen Ara h Proteine im Serum der Patienten werden zum Nachweis der Sensibilisierung herangezogen. Dabei kann das Muster der Sensibilisierung auf Erdnussallergene in verschiedenen geografischen Regionen leicht variieren (54). Trotz unterschiedlich ausgeprägter Sensibilisierungen gegen die verschiedenen Allergene der Erdnuss gibt es bei Erdnussallergikern keine Hinweise auf z.B. geografisch unterschiedliche Ausprägungen allergischer Symptome nach Erdnussexposition (siehe Abschnitt „Symptome / klinische Manifestation“). Grundsätzlich gelten Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 als die klinisch wichtigsten oder potentesten (immunodominanten) Allergene (54, 56-59).

Die Immunogenität der Allergene kann durch verschiedene Modifikationen der Moleküle beeinflusst werden, welche die Struktur der Erdnussallergene verändern. Diese Modifikationen können sowohl enzymatischer (z.B. Glykosylierung, partielle Degradierung/Spaltung) als auch nicht-enzymatischer Natur sein (z.B. Denaturierung, Aggregation). Es wurde gezeigt, dass das Rösten das allergene Potenzial der Erdnuss durch die Bildung von Proteinaggregaten erhöht, wohingegen das Braten oder Kochen von Erdnüssen einen gegenteiligen Effekt hat (60-62). Darüber hinaus variiert die Konzentration der verschiedenen Allergene in unterschiedlichen Erdnuss-haltigen Produkten. In Erdnussbutter, Erdnusspulver und vor allem in Erdnussmehl schwankten die spezifischen Allergenkonzentrationen von Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 um fast das 20-fache (63). Aufgrund dieser Heterogenität sind industriell für den Verzehr gefertigte Erdnussprodukte in ihrer Zusammensetzung zu variabel, um zur Allergen-Immuntherapie eingesetzt zu werden. Die Verwendung nicht zugelassener Erdnussprodukte für eine Allergen-Immuntherapie birgt somit für Patienten mit Erdnussallergie ein hohes Sicherheitsrisiko. Die Behandlung mit Palforzia<sup>®</sup> gewährleistet erstmals eine konstante und konsistente Verabreichung aller relevanten Allergene, da es als oral einnehmbares biologisches Produkt aus Erdnüssen (*Arachis hypogaea*) alle in Erdnüssen enthaltenen Allergene beinhaltet und dabei standardisiert und kontrolliert ist (64).

## Symptome und klinische Manifestationen

Erdnussallergie ist eine Nahrungsmittelallergie und gehört zu den IgE-vermittelten Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen. Im Gegensatz zu einer Nahrungsmittelunverträglichkeit (z.B. Intoleranz), welche beispielsweise durch Malabsorption oder einen Mangel an Verdauungsenzymen verursacht wird, kommt es bei einer Nahrungsmittelallergie zu einer Überreaktion des Immunsystems. Daher lassen sich auftretende Symptome bei einer Intoleranz durch eine Reduktion der verzehrten Menge des auslösenden Nahrungsmittels mildern,

während eine allergische Reaktion größtenteils Dosis-unabhängig auftritt und daher eine komplette Vermeidung des Nahrungsmittels notwendig macht.

Je nach Empfindlichkeit eines individuellen Patienten gegenüber dem Allergen kann es nicht nur durch Verschlucken, sondern bereits durch Hautkontakt oder selbst durch das Einatmen von Erdnuss Spuren zu einer allergischen Reaktion kommen (65). Unabhängig von der Art der Expositionen treten die Symptome bei einer IgE-vermittelten Typ-I-Allergie meist sofort und nahezu immer innerhalb von 2 Stunden nach Exposition mit Erdnussallergenen auf (7, 49). Diese Symptome können bei allen Betroffenen sowohl lokal auftreten als auch mehrere Organsysteme betreffen. Dazu gehören typischerweise die Haut, der Magen-Darm-Trakt, die Atemwege und das Herz-Kreislauf-System (7). Die Symptome können dabei zudem in verschiedenen Schweregraden von leicht bis potenziell lebensbedrohlich auftreten. Zu den möglichen schwereren Symptomen zählen u.a. gastrointestinale Symptome (Durchfall, Magenkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen) und Atembeschwerden (Kurzatmigkeit oder Atemnot). Insbesondere Symptome, die das Herz-Kreislauf-System betreffen, sind darüber hinaus die häufigsten Ursachen für eine tödliche Anaphylaxie (z.B. durch plötzlichen Blutdruckabfall, Bewusstlosigkeit, Atem- oder Herzstillstand) (7, 66, 67). Im Vergleich zu anderen Nahrungsmittelallergien ist die Erdnussallergie durch schwerere Symptome charakterisiert (3, 68-70). In Deutschland ist die Erdnussallergie der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern (3, 4).

Betroffene Kleinkinder neigen tendenziell zu weniger schweren oder schwerwiegenden Symptomen im Vergleich zu älteren Kindern und Jugendlichen, da sich das individuelle Risikoprofil unterscheidet (71, 72). So traten während der pivotalen Studie mit erdnussallergischen Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren im Vergleich zu nicht behandelten Probanden unter Palforzia® keine statistisch signifikant gehäuften schweren unerwünschten Ereignisse auf (siehe Modul 4) (71, 72). Mit zunehmendem Alter wird das individuelle Risikoprofil durch mehr Komorbiditäten und Augmentationsfaktoren beeinflusst und infolgedessen schwerere Reaktionen zusätzlich begünstigt.

Insbesondere die Kleinkind- und Vorschulzeit sind entscheidend für die Entwicklung von Essgewohnheiten und die Reaktion auf Nahrungsmittelallergien. Diese Phase kann einerseits den natürlichen Verlauf einer Nahrungsmittelallergie beeinflussen und andererseits Essgewohnheiten langfristig prägen. Unter dem Oberbegriff „feeding difficulties“ wird ein Spektrum von Störungen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme vereint, die sich bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien entwickeln können. Diese können durch eine suboptimale Nahrungsaufnahme und/oder Mangel an altersgemäßen Essgewohnheiten charakterisiert sein und äußern sich bspw. in Form von Nahrungsmittelselektivität oder negativen Assoziationen mit dem Essen aufgrund von Unbehagen, Schmerzen oder einem früheren traumatischen Ereignis (z.B. allergische Reaktion) (73). In der Patientengruppe des vorliegenden Anwendungsgebietes hat eine frühe und wirksame Desensibilisierung daher eine besondere Bedeutung (74-76).

Eine versehentliche Exposition kann bei Kleinkindern unter Angst-bedingter stark erhöhter elterlicher Kontrolle und Isolation als weniger wahrscheinlich als bei älteren Kindern

angenommen werden. Dies spricht nochmals für einen frühen Behandlungsbeginn, um das Risiko einer allergischen Reaktionen nach unbeabsichtigter Exposition nachweislich zu verringern, bevor die Kleinkinder in die Krippe, den Kindergarten oder die Schule gehen (76).

### **Klassifikation allergischer Reaktionen**

Die Begriffe Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktion und systemische Allergiereaktion werden in der Literatur und in der klinischen Praxis oft synonym verwendet (7, 77-80). Dennoch spiegeln diese Begriffe nur begrenzt den Schweregrad solcher allergischen Reaktionen wider, die von einem leichten Pruritus bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen reichen können. Zusätzlich ist der Begriff „Anaphylaxie“ mit unterschiedlichen Definitionen behaftet, die von einer „schnell fortschreitenden Multisystem-Reaktion“ (6) über „eine akute systemische Reaktion mit Symptomen einer sofortigen Allergiereaktion, die den gesamten Organismus betreffen kann und potenziell lebensbedrohlich ist“ (7) bis hin zu einer „schwerwiegenden allergischen Reaktion, die schnell einsetzt und tödlich sein kann“ (49) reichen können.

Der Begriff „systemische allergische Reaktion“ wird für allergische Reaktionen verwendet, die unabhängig vom Schweregrad mehr als ein Körpersystem betreffen. Deshalb wurde in den klinischen Studien zu Palforzia® eine modifizierte Version der Sampson-Kriterien zur Diagnose dieser Reaktionen verwendet (49), um eine genaue Charakterisierung des gesamten Spektrums systemischer allergischer Reaktionen zu ermöglichen und alle potenziellen Fälle von Multiorgan-Allergiereaktionen, unabhängig vom Schweregrad, in die Beurteilung einzuschließen. So konnten untersuchende Studienärzte alle Ereignisse systemischer allergischer Reaktionen als anaphylaktische Reaktionen bzw. Anaphylaxie diagnostizieren, auch wenn die Ereignisse möglicherweise nicht-schwerwiegend oder lebensbedrohlich waren (49, 79). In der pivotalen klinischen Studie ARC005 (POSEIDON) von Palforzia® für Kleinkinder im Alter von 1 bis 3 Jahren zeichneten die Studienärzte alle systemischen allergischen Reaktionen (d. h. konsistent mit dem vom MedDRA (engl. medical dictionary for regulatory activities) bevorzugten Terminus „anaphylaktische Reaktion“) zunächst als Anaphylaxie, ungeachtet des Schweregrads oder Triggers, auf.

Der Begriff „systemische allergische Reaktion“ (= „anaphylaktische Reaktion“) impliziert eine schwerere Reaktion, sagt allerdings grundsätzlich nichts über den Schweregrad der Symptome aus. Daher wurde wie bereits für die Nutzenbewertung von Palforzia® für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren zusätzlich eine Klassifizierung anhand der Schweregradeinteilung systemischer allergischer Reaktionen nach Muraro (2014) durchgeführt (81-83). Dabei wurden Anaphylaxien als schwere systemische allergische Reaktionen des Stadiums 3 definiert (83).

### **Schweregrade der Erkrankung**

Es existiert keine Einteilung der Erdnussallergie in verschiedene Schweregrade (6). Bei einer Erdnussallergie ist die Reaktionsschwelle, d.h. die Dosis Erdnussprotein, bei der ein Patient allergische Symptome zeigt, intraindividuell starken Schwankungen ausgesetzt (84-86). Dies hängt vor allem mit möglichen Kofaktoren und Komorbiditäten zusammen, die einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung der Symptome haben (siehe unten, Abschnitt „Einflussfaktoren“) (6, 86, 87). Darüber hinaus ist infolgedessen nicht nur die

Reaktionsschwelle, sondern auch der Schweregrad der auftretenden allergischen Symptome aufgrund von Exposition mit Erdnuss grundsätzlich nicht vorhersehbar. Dazu kommen weitere patientenindividuelle Unterschiede: Manche Erdnussallergiker erleiden bei Exposition mit einer niedrigen Dosis Erdnussprotein lediglich leichte, und erst bei einer höheren Dosis schwerere allergische Symptome. Andere wiederum können bereits bei Exposition mit einer niedrigen Dosis Erdnussprotein gravierende Symptome erleiden, welche sich mit zunehmender Dosis allerdings nicht verschlimmern. Daher lässt sich keine offizielle Klassifikation der Erdnussallergie anhand von Reaktionsschwelle und/oder Symptomschwere vornehmen (6).

### **Schweregrad der Reaktion und Einflussfaktoren**

Bei einer Erdnussallergie ist der Schweregrad der durch Erdnuss hervorgerufenen allergischen Symptome grundsätzlich nicht vorhersehbar. Die Besonderheit dabei liegt auf der individuell und zeitlich stark schwankenden Reaktionsschwelle sowie dem Schweregrad der Symptome. Bei zwei oralen Provokationen mit Erdnuss zeigten dieselben Patienten eine Schwankung ihrer individuellen Reaktionsschwelle um bis zu Faktor 100 (85). Die Symptome können dabei bei allen Betroffenen sowohl lokal auftreten als auch verschiedene Organsysteme betreffen. Somit ist weder der Schweregrad noch die lokale Manifestation der Symptome vorhersagbar. Es liegen keine diagnostischen Tests vor, die den Schweregrad einer allergischen Reaktion auf Erdnuss aufgrund früherer Reaktionen vorhersagen können. Die anamnestische Reaktionsstärke besitzt keinen prädiktiven Wert für die Stärke zukünftiger allergischer Reaktionen auf Erdnüsse (6, 28, 86). Infolgedessen kann jede Erdnussexposition für einen Erdnussallergiker zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen, selbst wenn derjenige bisher lediglich leichte Symptome bei Exposition mit Erdnuss entwickelte.

Ein kritischer Faktor dieser Unvorhersehbarkeit ist das Vorliegen von Kofaktoren und Komorbiditäten. Diese Einflussfaktoren können zum einen den Schwellenwert der symptomauslösenden Dosis herabsetzen, zum anderen den Schweregrad der Symptome bei gleichbleibender Dosis verschlimmern und/oder darüber hinaus eine bereits erworbene Toleranz wieder abschwächen (83, 86, 88).

Zu den typischen Komorbiditäten bei Erdnussallergie gehören Asthma, atopische Dermatitis und allergische Rhinitis (71, 89, 90). Die pivotalen Studien zu Palforzia<sup>®</sup> zeigen, dass die Komorbiditäten mit steigendem Lebensalter häufiger werden. So sind Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren von Asthma (8,2 %) und allergischer Rhinitis (15,8 %) weniger häufig betroffen als Kinder ab einem Alter von 4 Jahren (Asthma: 52,8 %; allergische Rhinitis: 71,8 %) (71, 89). Das gleichzeitige Vorliegen von Asthma ist mit einem höheren Schweregrad von Erdnuss-allergischen Reaktionen assoziiert (91, 92). Obwohl von den häufigsten Nahrungsmittelallergien die Erdnuss-, Milch- und Ei-Allergie alle signifikant prädisponiert sind für die grundsätzliche Entwicklung von Asthma (93), konnte ein Zusammenhang zwischen der Asthma-Morbidität und einer Allergie nur bei der Erdnussallergie nachgewiesen werden (92). Andere Faktoren, die den Schweregrad einer allergischen Reaktion beeinflussen und möglicherweise zu einer gravierenden Reaktion führen können, sind: Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. nichtselektive Betablocker und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)), körperliche Anstrengung, heißes Duschen, Müdigkeit, Stress, Alkoholkonsum, Menstruation

und Viruserkrankungen (85, 87, 94-96). Bei Kleinkindern sind die Kofaktoren und die Ausprägung von Komorbiditäten aufgrund des jungen Lebensalters in einem wesentlich geringeren Umfang vorhanden als bei älteren Patienten. So können etwa Alkoholkonsum und altersbedingte hormonelle Einflüsse (Pubertät) in dieser Altersgruppe ausgeschlossen werden. Auch die Stressbelastung sowie die Stressoren selbst sind bei Kleinkindern geringer, als dies bei älteren Kindern und Jugendlichen der Fall ist (97).

### **Die symptomauslösende Dosis**

Erdnussallergiker leiden unter einer hohen Krankheitslast durch potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen, die bei Einnahme von lediglich marginalen Mengen Erdnussprotein von unter 5 mg ausgelöst werden können (90, 98, 99). Das entspricht weit weniger als einer einzelnen Erdnuss, welche etwa 250 - 300 mg Erdnussprotein enthält. Aufgrund des Erdnussgehalts einer typischerweise konsumierten Portion von Nahrungsmitteln wurde berechnet, dass mit Erdnuss kontaminierte oder falsch bzw. unbeschriftete Nahrungsmittel zu über 97,5 % weniger als 15 mg Erdnussprotein enthalten (100). Diese Expositionen mit Erdnuss treten in Deutschland trotz strikter Erdnusskarenz auf und führen u.a. zu gravierenden allergischen Reaktionen (3, 101). In einer praxisbezogenen Beobachtungsstudie mit Erdnussallergie (MIRABEL) betrug die mediane symptomauslösende Dosis (= Median ED<sub>50</sub>) für allergische Reaktionen nach Erdnusseexposition allerdings etwa 125 mg Erdnussprotein (25 - 75 % Quantile: 34 - 177 mg) bei 238 Patienten (90). Zu einer vergleichbaren Verteilung kam die Studiengruppe „Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL) 2.0“ in einer studienübergreifenden retrospektiven Analyse von über 55 Studien mit Nahrungsmittelprovokationen: Die empfindlichsten 1 % der Probanden mit einer Nahrungsmittelallergie reagieren voraussichtlich auf 0,2 mg Erdnussprotein, 5 % reagieren auf 0,5 - 1,5 mg, und 50 % auf weniger als 100 mg (94). Bei Kleinkindern sind die Augmentationsfaktoren und die Ausprägung von Komorbiditäten aufgrund des jungen Lebensalters in einem geringeren Ausmaß vorhanden. Es ist daher anzunehmen, dass deren Einfluss bei Kleinkindern weniger von Bedeutung ist, als dies bei älteren Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der symptomauslösenden Dosis der Fall ist.

### **Diagnose**

Grundsätzlich besteht die Diagnosestellung einer primären Erdnussallergie in Deutschland aus der Kombination einer klinischen Anamnese und dem Nachweis einer Sensibilisierung auch über die komponentenbasierte Diagnostik. Die Diagnostik der IgE-vermittelten Erdnussallergie basiert auf der klinischen Anamneseerhebung, die zumeist aus einer Eigenanamnese (entfällt bei Kleinkindern), einer spezifischen Ernährungsanamnese sowie einer Familienanamnese besteht. Bei Kleinkindern und Säuglingen sollte sowohl das Ernährungsverhalten als auch ein bis dahin etwaiger erfolgter Erdnusskonsum bei den Eltern erfragt werden. An die Anamnese anknüpfend erfolgt der maßgebliche Nachweis einer Erdnuss-spezifischen Sensibilisierung anhand von Hautpricktests oder durch die Bestimmung der Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörper (Komponentendiagnostik) (84). Ergeben sich daraus keine eindeutigen Ergebnisse sollte immer die orale Provokationstestung durchgeführt werden, die allgemein als Goldstandard der Diagnose für den „klinischen Beweis“ einer Erdnussallergie gilt (84, 102).

Eine eindeutige und allgemeingültige Klassifikation der Erdnussallergie in unterschiedliche Schweregrade ist nicht möglich, dennoch lässt sich der Grad der Sensibilisierung bestimmen. Erdnussallergie ist eine IgE-vermittelte Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems auf Erdnussallergene. Der Nachweis einer Sensibilisierung kann gemäß AWMF-Leitlinie daher mittels der Plasmakonzentration von Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern oder einem Hautpricktest mit Erdnuss erfolgen (6). Der Grad der Sensibilisierung korreliert mit der Wahrscheinlichkeit für eine positive Reaktion auf eine orale Provokation mit Erdnuss sowie dem Schweregrad der Symptome und gibt damit ebenfalls Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Erdnussallergie (29-33, 103-105). Bei Vorliegen einer Erdnuss-spezifischen Ara h 2-IgE-Konzentration von  $> 14,4$  kUA/l wird beispielsweise eine 90%ige Wahrscheinlichkeit für eine positive Nahrungsmittelprovokation mit Erdnuss angenommen (29). Daher demonstriert u.a. eine Abnahme der Konzentration an Erdnuss-spezifischen IgE-Antikörpern, z.B. im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie, eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine allergische Reaktion bei Erdnussexposition (103). Grundsätzlich ist der Nachweis einer Sensibilisierung für die Diagnose einer Erdnussallergie allerdings nicht ausreichend (84).

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation (engl. Double-Blind Placebo-Controlled Food-Challenge, DBPCFC) ist ein wichtiges differentialdiagnostisches Mittel und wird als Goldstandard unter den Nahrungsmittelprovokationen angesehen. In verblindeter Form werden das Allergen und ein Placebo in jeweils einer separaten DBPCFC in aufsteigenden Dosierungen verabreicht, bis der Patient objektive allergische Symptome zeigt oder die maximale Dosis ohne Auftreten von Symptomen erreicht hat. Für die Durchführung und Bewertung liegen nationale (GPA-Manual (Gesellschaft Pädiatrische Allergologie): (106)) und internationale Leitlinien (PRACTALL (engl. PRACTical ALLergy): (107)) zur Standardisierung vor (84). Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die DBPCFC eine geeignete und valide Methode dar, um eine Desensibilisierung unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen zu beurteilen, da in dieser Patientenpopulation ein vergleichsweise geringes Ausmaß an Komorbiditäten und Augmentationsfaktoren vorliegt (siehe Abschnitt „Reaktionsschwere und Einflussfaktoren“).

#### *ICD-10-Klassifikation der Erdnussallergie*

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

T78.4 „Allergie, nicht näher bezeichnet“ und

T78.1 „Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert“.

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

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

L23.6 „Allergische Kontaktdermatitis durch Nahrungsmittel bei Hautkontakt“

L27.2 „Dermatitis durch aufgenommene Nahrungsmittel“

T78.0 „Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit“

## Therapie

Derzeit existiert keine zugelassene Therapie für die Behandlung der Ursache einer Erdnussallergie im vorliegenden Anwendungsgebiet – allergische Reaktionen auf Erdnuss werden lediglich symptomatisch behandelt (6, 7).

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

Trotz aktiver Vermeidung von Erdnuss treten in Deutschland allergische Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition auf. Zur Akuttherapie werden zur symptomatischen Behandlung weitestgehend Adrenalin, Antihistaminika und Steroide eingesetzt. Dabei wird laut AWMF-Leitlinie die Behandlung aller Symptome mit Adrenalin empfohlen, da sich auch leichte Reaktionen nach Erdnussexposition zu potenziell lebensbedrohlichen Anaphylaxien entwickeln können (7). Ein wichtiger Bestandteil des aktuellen Therapiestandards der Erdnussallergie ist daher auch die Aufklärung des Patienten und der Angehörigen über die Erkennung und Behandlung dieser allergischen Symptome und den angemessenen Einsatz von Notfallmedikation, wie z.B. Adrenalin-Autoinjektoren (7). Diese symptomatische Behandlung einer Erdnussallergie hat jedoch keinerlei protektive Wirkung auf zukünftige Reaktionen – die zugrunde liegende Erkrankung wird nicht behandelt.

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist eine relevante und standardisierte Therapieoption, die das Risiko von potenziell lebensbedrohlichen Symptomen nach Erdnussexposition nachweislich senken kann. Dabei wird unter ärztlicher Aufsicht eine ansteigende Menge des Allergens verabreicht, um das Immunsystem nachhaltig zu trainieren. Insbesondere im frühen Stadium der Allergieentwicklung kann diese Therapie besonders wirksam sein (siehe „Krankheitsverlauf und Prognose“: Window of Opportunity).

Die Ergebnisse zur oralen Immuntherapie (OIT) der prospektiven, randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Phase 3-Studie IMPACT mit 146 Kleinkindern im Alter von 1 bis 3 Jahren mit schwerer Erdnussallergie bestätigte die klinische Wirksamkeit einer Behandlung über 134 Wochen mit der OIT mittels Erdnussmehl. Die Studie zeigte zudem, dass die gesteigerte Reaktionsschwelle gegenüber dem Allergen auch 6 Monate nach Absetzen der Therapie bei einem Teil der behandelten Kinder erhalten blieb (21 % unter OIT vs. 2 % unter

Placebo), insbesondere Kleinkindern unter 2 Jahren mit einer initial noch geringeren Sensibilisierung gegenüber Erdnuss (bestimmt anhand der Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentration). Die Ergebnisse der Studie unterstützen die Hypothese, dass eine frühe Allergenexposition positive Auswirkungen auf das sich entwickelnde Immunsystem haben kann im Sinne einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion (37).

Bis zur erstmaligen Zulassung von Palforzia® für Patienten im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer klinisch relevanten Erdnussallergie gab es für diese Patienten keine evidenzbasierte und kontrollierte Behandlungsoption, welche eine allergische Reaktion nach versehentlicher Exposition mit Erdnussallergenen abmildern bzw. verhindern kann (81, 108). Die Bedeutung von Palforzia® in der Therapie der Erdnussallergie für diese Patientengruppe (Kinder und Jugendliche) zeigt sich auch in der kürzlich veröffentlichten europäischen Leitlinie für das Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien (13). So wird von den Autoren die OIT gegen Erdnussallergie mit hoher Sicherheit hinsichtlich der Evidenz („high“) mit der stärksten Empfehlung („strong“) gegenüber epidermaler und sublingualer Immuntherapie empfohlen.

Für Patienten von 1 bis 3 Jahren gab es bislang noch keine zugelassene medizinische Behandlungsoption. Eine Desensibilisierung zur Erhöhung der Reaktionsschwelle auf ein Nahrungsmittelallergen stellt das primäre Therapieziel dar. Dies ist insbesondere für die Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Relevanz, da der frühe Einsatz von Palforzia® mit einer erfolgreichen Desensibilisierung gegen Erdnuss das Risiko einer vollständig ausgeprägten Erdnussallergie erheblich reduzieren kann (109).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### **Therapeutischer Bedarf**

Eine Erdnussallergie ist eine schwere Erkrankung, die typischerweise erstmals in den ersten Lebensjahren auftritt (55 % im Alter von < 2 Jahren, 92 % im Alter von < 7 Jahren) (110). Ohne eine adäquate Behandlung bleibt die Allergie potenziell lebenslang bestehen, sodass Patienten dem dauerhaften Risiko einer versehentlichen Exposition ausgesetzt sind, welches eine erhebliche Belastungsquelle für diese Patienten und ihre Angehörige darstellt. Daher sind die Verringerung des Schweregrads und der Häufigkeit allergischer Reaktionen auf Erdnuss patientenrelevante Therapieziele jeder Erdnuss-Immuntherapie.

Das derzeitige Management der Erdnussallergie für Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren besteht aus rein symptomatischer Behandlung allergischer Reaktionen etwa mit Adrenalin. Dies hat jedoch keine präventiven Auswirkungen auf das Auftreten und den Schweregrad zukünftiger Reaktionen. Dieser Sachverhalt zeigt den hohen therapeutischen Bedarf, und trägt maßgeblich zu einer starken Belastung und Angstzuständen bei Betroffenen und deren Angehörigen bei (111-113).

Trotz der Einhaltung einer strengen erdnussvermeidenden Diät lässt sich eine versehentliche Exposition mit Erdnuss nicht vermeiden (90, 94, 114, 115): Allergische Reaktionen können immer noch auftreten. Die unvorhersehbare Natur versehentlicher Exposition hinsichtlich des Zeitpunkts und der Schweregrade allergischer Reaktionen sowie die Abwesenheit einer kausalen Behandlungsoption für die Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigt den hohen medizinischen Bedarf für eine Therapie von Patienten mit Erdnussallergie.

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist eine vielversprechende Therapieoption, die Patienten „desensibilisiert“ und ihnen dadurch ermöglicht, weniger stark oder gar nicht mehr auf ein Allergen zu reagieren (13). Desensibilisierung bedeutet, dass durch wiederholte Verabreichung steigender Dosen des Beschwerden-auslösenden Allergens bis zu einer Erhaltungsdosis eine Modulation des Immunsystems erreicht wird, um die Reaktionsschwelle zu erhöhen. Bei einer Nahrungsmittelallergie entspricht die orale Immuntherapie (OIT) dem natürlichsten Weg der Allergenaufnahme und führt im Vergleich zu anderen Therapien zu einer besseren Desensibilisierung (116). Die Wirksamkeit der OIT zur Behandlung einer Erdnussallergie wurde anhand einer klinisch bedeutsamen desensibilisierenden Wirkung in mehreren Studien nachgewiesen, sodass die OIT auch bei Kleinkindern empfohlen wird (13, 37, 72, 84). Bei Kleinkindern mit bestehender Erdnussallergie hat sich gezeigt, dass insbesondere im Kleinkindalter eine therapeutische Immunmodulation besonders wirksam sein kann (siehe Abschnitt 3.2.1).

Bei einer AIT wird auf das Risiko des Auftretens von allergischen Reaktionen während der Erdnuss-OIT hingewiesen. Dem Patienten wird das Allergen verabreicht, gegen welches er allergisch ist. Dieses standardmäßige und etablierte Vorgehen in einer AIT führt dazu, dass insbesondere zu Beginn der Therapie erkrankungsbezogene unerwünschte Ereignisse in Form von allergischen Reaktionen auftreten können, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Diese Ereignisse sind Manifestationen der Grunderkrankung. Um die Sicherheit der Patienten unter AIT adäquat zu gewährleisten, ist die Verwendung eines charakterisierten, standardisierten und kontrollierten Medikaments wie Palforzia® zwingend notwendig. Insbesondere bei Erdnüssen ist die Verabreichung genau kontrollierter Dosen (in Menge und Qualität) aufgrund der potenziell schweren allergischen Reaktionen in Verbindung mit der inhärenten Variabilität der Reaktionen des Patienten auf Erdnussprotein von großer Bedeutung. Der Gewinn an Kontrolle und die Senkung des Risikos einer allergischen Reaktion in patientenrelevantem Maße nach Exposition mit dem Allergen durch die Behandlung mit einer Erdnuss-OIT überwiegt allerdings das erhöhte Risiko behandlungsbedingter allergischer Reaktionen (117). Somit fühlen sich Patienten und ihre Familien sicherer im Hinblick auf eine

potenzielle Exposition mit Erdnuss Spuren in ihrem Umfeld (118-122). Diese Verbesserung des Sicherheitsempfinden konnte in Studien mit Erdnuss-OIT gezeigt werden (74, 109).

Die meisten Nahrungsmittelallergien wie solche gegen Ei und Milch sind oft auf das Säuglingsalter beschränkt und „wachsen“ sich im Laufe der Kindheit aus. Dies trifft allerdings bei weniger als 20 % der Kinder mit Erdnussallergie zu (110). Bei Kleinkindern mit bestehender Erdnussallergie hat sich jedoch gezeigt, dass die Möglichkeit einer länger andauernden, nachhaltigen Toleranzinduktion besteht, die für einen frühen Behandlungsbeginn spricht (siehe Abschnitt 3.2.1). Allerdings ist hierfür mehr als lediglich die strikte Vermeidung des Allergens und symptomatische Behandlung notwendig und erfordert für die Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet eine adäquate, wirksame und sichere Behandlungsoption, um eine solche Toleranzinduktion zu erreichen.

Unter den Nahrungsmittelallergien ist Erdnuss der häufigste Auslöser von gravierenden allergischen Reaktionen (110). Trotz strikter Karenz von Erdnuss, ggf. erfolgter Schulung und permanenter Wachsamkeit von Eltern und Betreuern der Kinder treten gravierende und mitunter lebensbedrohliche allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss im Alltag auf. Wenngleich eine versehentliche Exposition mit dem Allergen bei Kleinkindern aufgrund der kontinuierlichen Aufsicht von Eltern und Betreuern weniger wahrscheinlich erscheint, lässt sich die Exposition nicht gänzlich vermeiden bzw. ausschließen. Vor diesem Hintergrund ist es von besonderer Bedeutung, die besonders hohe Wirksamkeit einer Allergen-Immuntherapie bei Kleinkindern zu nutzen. Denn mit zunehmendem Alter erhöht sich nicht nur das Risiko versehentlicher Exposition aufgrund des sich verändernden Lebensalltags, sondern auch der Schweregrad der Reaktionen, die im Laufe der Kindheit stärker werden (5). Das Vorliegen einer Erdnussallergie erfordert dann besonders im öffentlichen Raum, etwa in Schulen oder Restaurants, permanente Wachsamkeit. Insbesondere bei Kindern führt das zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, da sie u.a. aufgrund der Angst der Eltern an Freizeitaktivitäten wie Geburtstagsfeiern und Schulausflügen ggf. gar nicht mehr teilnehmen dürfen, oder es mit einem hohen Aufwand für alle Beteiligten verbunden ist (17, 18, 113, 123). Zudem entziehen sich die Kinder stückweise der elterlichen Aufsicht, welches ein Eingreifen des Umfeldes erfordert. Die Tatsache, dass jede kleinste Nachlässigkeit und Unachtsamkeit in der Umgebung eines Kindes mit Erdnussallergie zu einer versehentlichen Exposition und gravierenden allergischen Reaktionen führen kann, führt zu Belastung und Ängsten – einige Eltern berichteten in diesem Zusammenhang sogar von einer ständigen Angst (111, 124). Als Therapieziel steht die Freiheit zur Integration von Erdnuss in ihre Ernährung nicht im Vordergrund eines Erdnussallergikers (125, 126). Jedoch besteht beim Kauf von Nahrungsmitteln die Gefahr, dass diese mit Erdnussprotein verunreinigt sind. Diese Art von Verunreinigung unterliegt nicht der Nahrungsmittelkennzeichnung, ist jedoch eine häufige Ursache für versehentlichen Exposition im Alltag Betroffener. Deshalb besteht für Patienten und ihre Familien der therapeutische Bedarf hauptsächlich darin, durch Erhöhen der Reaktionsschwelle einen klinisch relevanten Zustand der Desensibilisierung zu erreichen, in welchem das Risiko von potenziell lebensbedrohlichen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss im Alltag nachweislich reduziert ist und von der permanenten Angst vor diesen Reaktionen befreit sind (117, 125, 127, 128).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Palforzia®**

Der Markteintritt von Palforzia® bedeutete für Erdnussallergiker im Alter von 4 bis 17 Jahren erstmals Zugang zu einer zugelassenen, kausalen und wirksamen Therapie ihrer Erkrankung im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie (1, 129, 130).

Palforzia® ist nach Indikationserweiterung nun zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert und kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, weiterfortgeführt werden. Die Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen (1).

Dabei wird Palforzia® täglich oral im Rahmen der Nahrungsaufnahme natürlich und einfach verabreicht. Bei einer Allergen-Immuntherapie zur Behandlung einer Nahrungsmittelallergie stellt die orale Aufnahme des jeweiligen Allergens die natürlichste Form der Behandlung dar und wird darüber hinaus als wirksamste Methode eingeschätzt (116). Dabei muss Palforzia® flankierend zu einer Erdnuss-vermeidenden Ernährung gemäß Fachinformation verwendet werden (108). Darüber hinaus wird den Patienten ein Adrenalin-Autoinjektor verschrieben. Dieser muss zur Gewährleistung der Sicherheit ständig mitgeführt werden, um potenzielle allergische Reaktionen insbesondere während der frühen Behandlungsphase zu bewältigen. Da Erdnussallergiker häufig komorbide sind (z.B. mit Asthma, atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis), können gängige Begleitmedikationen gemäß Fachinformation im Rahmen der Immuntherapie weiter eingenommen werden (108).

Die Verabreichung folgt in allen Behandlungsphasen einem standardisierten Dosierungsprotokoll, welches je nach Reaktion des Patienten auf das Medikament individuell angepasst werden kann (für das genaue Behandlungsschema siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2). Dadurch wird jedem Patienten eine optimale Desensibilisierung gegenüber Erdnussallergenen ermöglicht. Denn nach einer erfolgreichen Desensibilisierung gewinnen die Patienten wie auch die Angehörigen ein hohes Maß an Kontrolle und reduzieren das Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition im Alltag nachweislich. Vorrangig entlastend ist hierbei das Verlieren der Angst vor einer gravierenden allergischen Reaktion. Die Desensibilisierung kann somit das Risiko einer allergischen Reaktion bei unbeabsichtigter Exposition senken, bevor die Kleinkinder in die Krippe, den Kindergarten oder die Schule gehen (76, 125). Bei der Immuntherapie besteht ein natürliches Risiko für das Auftreten von allergischen Reaktionen als Nebenwirkung – dennoch ist sie etabliert und wird allgemein praktiziert (37, 72, 109): Der Nutzen in Form eines erheblichen Gewinns an Kontrolle und Verminderung des Risikos einer schweren allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition überwiegt das erhöhte Risiko vorhersehbarer behandlungsbedingter allergischer Reaktionen (84).

Grundsätzlich ist insbesondere bei Erdnüssen die Verabreichung genau definierter Dosen (in Menge und Qualität) aufgrund der potenziell gravierenden allergischen Reaktionen in Verbindung mit der inhärenten Variabilität der Reaktionen des Patienten auf Erdnussprotein von großer Bedeutung. Obwohl in den letzten Jahren mehrere klinische Studien zur oralen Erdnuss-Immuntherapie durchgeführt wurden, die auf eine klinisch bedeutende

desensibilisierende Wirkung schließen lassen, ist für ein hochpotentes Allergen wie Erdnussprotein eine exakte Charakterisierung und Kontrolle wichtig für den Erfolg eines bestimmten Behandlungsplans. Vereinzelt durchgeführte Therapien mit eigens hergestellten Erdnussextrakten weisen daher ein hohes Sicherheitsrisiko auf (131, 132). Palforzia® ist ein hoch charakterisiertes biologisches Produkt aus Erdnüssen (*Arachis hypogaea*) und enthält alle in Erdnüssen enthaltenen Allergene in konstanten Konzentrationen je Charge (64). Palforzia® ist standardisiert und kontrolliert – die Herstellung erfolgt gemäß aktuellen GMP-Richtlinien (133). Selbst hergestellte Erdnussextrakte zur Verwendung für eine Immuntherapie sind hingegen nicht kontrolliert und weisen ein hohes Sicherheitsrisiko auf, da Erdnüsse und auf Erdnuss basierende Produkte hohen Schwankungen der Immunogenität unterliegen, etwa durch Prozessierung oder Matrixeffekte (60-63, 131, 132). Die Beschaffung sowie Verarbeitung von Erdnussmehl und die Herstellungsprozesse können die Allergenstärke und den Kontaminationsgrad des Arzneimittels wesentlich beeinflussen, was sich auf die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken kann. Für die Herstellung eines PTAH-Arzneimittels (engl. peanut (*Arachis hypogaea*) allergen powder-dnfp, PTAH, Palforzia®) müssen daher etablierte Kriterien für das Ausgangsmaterial erfüllt sein: Für Palforzia® wird der Grad der Röstung mit einem Hunter-Kolorimeter bestimmt. Zudem werden der Protein-/Allergengehalt, die Identität, Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität jeder Charge bewertet. Verunreinigungen wie Aflatoxin werden ebenfalls gemessen. Palforzia® enthält somit alle Erdnussallergene, bei der jede Charge strenge Kriterien erfüllt, um eine gleichbleibende Konzentration von Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 6 sicherzustellen (64). Das hohe Maß an Standardisierung und Kontrolle des Herstellungsprozesses von Palforzia® gewährleisten für die Behandlung eine zuverlässige Dosiskonsistenz und Stabilität während der gesamten Haltbarkeitsdauer.

Bei einer Allergen-Immuntherapie besteht ein natürliches Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen als Nebenwirkung der Behandlung, da der Patient gegen das verabreichte Allergen allergisch ist. Dennoch wird diese Art der Therapie standardmäßig praktiziert, da der Nutzen im Sinne des Zugewinns an Kontrolle und des nachweislich gesenkten Risikos einer allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition das erhöhte Risiko einer behandlungsbedingten allergischen Reaktion bei qualitätsgesicherter Anwendung überwiegt (6, 117, 134, 135). Dieser überwiegende Nutzen gilt auch für die Therapie mit Palforzia®. Die klinische Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Palforzia® basiert auf einem umfassenden klinischen Studienprogramm mit mittlerweile über 1000 Probanden mit Erdnussallergie aus Nordamerika und Europa. Es ist das größte und umfangreichste Studienprogramm, das bisher auf dem Gebiet der Erdnussallergie durchgeführt wurde. In einer gepoolten Sicherheitsanalyse aus fünf Palforzia®-Studien zeigte sich ein konsistentes und kontrollierbares Sicherheitsprofil über alle Studien hinweg, das sich im Studienverlauf verbesserte (72, 81). Insbesondere bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren in der Studie ARC005 (POSEIDON) konnte ein nochmals verbessertes Sicherheitsprofil gezeigt werden (72).

Zudem wurden in den für die Nutzenbewertung relevanten Studien für die bereits zugelassene Indikation von Palforzia® auch die Präferenzen der behandelten Patienten als ein relevanter

Faktor, um das empfundene Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung darzulegen, ermittelt. Patienten und Eltern wiesen eine hohe Behandlungszufriedenheit auf und eine Mehrzahl der Studienteilnehmer (Probanden und Eltern) würden Palforzia<sup>®</sup> weiterempfehlen. Daraus lässt sich schließen, dass der vom Patienten empfundene Nutzen von Palforzia<sup>®</sup> das erhöhte Risiko erwarteter behandlungsbedingter allergischer Reaktionen deutlich überwiegt (81).

### ***Zusammenfassende Betrachtung***

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 Erdnussexposition in Zusammenhang mit den notwendigen alltäglichen Einschränkungen, führt zu einer erhöhten Belastung, Angstzuständen und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens. 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 vor allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss im Alltag schützt, wird mit Palforzia<sup>®</sup> erfolgreich adressiert. Die Behandlung mit Palforzia<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> eine bedeutende Behandlungsoption in der derzeit alternativlosen und unzureichenden Behandlung der Erdnussallergie dar. Die desensibilisierende Therapie mit Palforzia<sup>®</sup> kann den Schweregrad von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss reduzieren und verringert damit nachweislich die Krankheitslast der Betroffenen und auch indirekt die Belastung ihrer Angehörigen.

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 zeigten in der pivotalen Studie ARC005 (POSEIDON) etwa die Hälfte (51 %) der eingeschlossenen Probanden nach 12 Monaten unter der Behandlung mit Palforzia<sup>®</sup> keine Symptome einer allergischen Reaktion bei Simulation einer versehentlichen Exposition mit 2000 mg Erdnussprotein (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2). Zum anderen traten wesentlich weniger behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf, insbesondere die systemischen allergischen Reaktionen sind im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Dies war in der Nutzenbewertung der Patienten von 4 bis 17 Jahren noch der Fall (81, 129, 130). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf weitere positive Langzeiteffekte: Neben dem nachgewiesenen Behandlungseffekt von Palforzia<sup>®</sup> 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 (siehe Abschnitt 3.2.1.; „Window of Opportunity“) (37-39, 72).

Eine 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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

#### Hintergrund

Insgesamt liegen epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie für Deutschland lediglich in begrenztem Umfang und Qualität vor. Insbesondere die Datenlage für Kleinkinder im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren ist stark limitiert, sodass bei der Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz größtenteils auf Daten zu Kindern im Allgemeinen zurückgegriffen wurde.

Erdnussallergie wird nicht durch einen spezifischen ICD-10-Code eindeutig abgebildet, sondern lediglich als Code T78.4 (Allergie, nicht näher bezeichnet) oder T78.1 (sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert) erfasst (siehe „ICD-10-Klassifikation der Erdnussallergie“ unter Abschnitt 3.2.1). Auch die ICD-10-Klassifikation häufiger bzw. charakteristischer Symptome wie beispielsweise T78.0 (anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit) erlaubt keine systematische Erhebung der Inzidenz oder Prävalenz der Erdnussallergie.

Das Anaphylaxie-Register (<https://www.anaphylaxie.net/de/>) unter Leitung von Prof. Dr. Margitta Worm erfasst zentral allergische Reaktionen auf Erdnuss im deutschsprachigen Raum. Die Erfassung geschieht auf freiwilliger Basis durch behandelnde Ärzte, sodass zwar qualitative, jedoch höchstens semi-quantitative Evaluierungen von allergischen Reaktionen auf dieser Datengrundlage möglich sind. Dabei werden insbesondere leichte Reaktionen möglicherweise weniger oft gemeldet, was zu einer Verzerrung führen kann. Gleichzeitig ist anzunehmen, dass Erwachsene die Notaufnahme bzw. Krankenhäuser, sogar bei gravierenden allergischen Reaktionen, trotz ärztlicher Empfehlung weniger häufig aufsuchen als Kinder und ihre Eltern und daher ebenfalls unterrepräsentiert sein könnten (7). Deutlich wird in den Daten des Anaphylaxie-Registers aber u.a. die hohe Krankheitslast von Betroffenen in Deutschland, da Erdnussallergie der häufigste registrierte Auslöser einer Anaphylaxie ist.

Zur Bestimmung der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern ist zwischen Sensibilisierung und klinischer Relevanz zu differenzieren. Die Diagnose einer Erdnussallergie liegt grundsätzlich nur dann vor, wenn eine mittels Hautpricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper nachgewiesene Sensibilisierung durch eine Anamnese (oder eine

Nahrungsmittelprovokation) eindeutig allergischen und damit klinisch relevanten Symptomen auf Erdnussexposition zugeordnet werden kann (6, 7, 28, 102).

### Prävalenz in Deutschland

Zur Herleitung der Prävalenz von Erdnussallergie wurde aufgrund der bestehenden unzureichenden Datenlage für deutsche Patienten ein Ansatz gewählt, der verschiedene Herangehensweisen miteinbezieht und diese im Anschluss je nach Belastbarkeit unterschiedlich gewichtet, um sich der Realität im deutschen Versorgungskontext bestmöglich zu nähern. Diese Ansätze wurden bereits für die Berechnung der Prävalenz von Erdnussallergie bei Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren verwendet und werden im Folgenden einzeln beschrieben (81):

1. *Literatur und Publikationen*: Literatur zur direkten Prävalenz von leitliniengerecht diagnostizierter Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland
2. *Meinungsbild klinischer Experten*: Meinungsbild klinischer Experten zur Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland
3. *Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie*: Berechnungen auf Basis von Literatur zur Prävalenz einer nachgewiesenen Sensibilisierung auf Erdnuss bei Kindern, in Kombination mit dem Anteil an Kindern, bei denen eine nachgewiesene Sensibilisierung auf Erdnuss durchschnittlich als klinisch relevante Allergie bestätigt wird
4. *Anteil der Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien*: Literatur zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern in Deutschland, sowie der Anteil an Kindern mit Erdnussallergie

#### 1. *Literatur und Publikationen*

Aufbauend auf der bereits für die initiale Nutzenbewertung zusammengestellten Literatur (82) wurden relevante Publikationen zur Prävalenz einer Erdnussallergie in Deutschland identifiziert (siehe Tabelle 3-1) (6, 7, 28). Basierend auf der in der jeweiligen Studie untersuchten Population sowie den beschriebenen Kriterien der adäquaten Diagnose einer Erdnussallergie, wurden die identifizierten Studien evaluiert (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht von Studien zur Prävalenz von Sensibilisierung und bestätigter Allergie gegen Erdnuss in Deutschland

Referenz		Kriterien	Alter	Prävalenz <sup>a</sup>	Ausreichende Diagnose-Kriterien <sup>b?</sup>
Nwaru et al., 2014 (8); Spolidoro et al., 2023 (136) [(137-139)]	Daten wurden aus einer EU-weiten Meta-Analyse aus sekundärer Quelle extrahiert.	Sensibilisierung und Diagnose anhand von Hautpricktest und Symptomvorgeschichte	Kinder, 0 - 17 Jahre	1,1 %	Ja

Referenz		Kriterien	Alter	Prävalenz <sup>a</sup>	Ausreichende Diagnose-Kriterien <sup>b?</sup>
Zuberbier et al., 2004 (138)	Berliner Populationsstudie	Sensibilisierung anhand von Hautpricktest	Kinder und Erwachsene	2,4 %	Nein
Schäfer et al., 2001 (140)	Kohorte der MONICA-Studie <sup>c</sup>	Eigendiagnose	Erwachsene, 25 - 74 Jahre	1,3 %	Nein
		Sensibilisierung anhand von Hautpricktest	Erwachsene, 25 - 74 Jahre	6,8 %	Nein
Schnabel et al., 2010 (141)	LISA Geburtskohorte	Sensibilisierung anhand von IgE	Kinder, 0 - 6 Jahre	6 Jahre: 5,2 % 2 Jahre: 2,1 %	Nein
Bruske et al., 2014 (142)	LISApus und GINIplus Geburtskohorte	Sensibilisierung anhand von IgE	Kinder, 0 - 10 Jahre	10 Jahre: 9,3 % 6 Jahre: 5,5 %	Nein
Bergmann et al., 2016 (143)	KiGGS-Studie des RKI	Sensibilisierung anhand von IgE	Kinder, 3 - 17 Jahre	10,9 %	Nein
<p>a: Prävalenzen wurden den genannten Quellen entnommen.</p> <p>b: Eine Erdnussallergie liegt vor, wenn eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Hautpricktests und/oder spezifische IgE-Antikörper, durch eine Anamnese (oder seltener eine Nahrungsmittelprovokation) eindeutig allergischen Symptomen zugeordnet werden kann (6, 7). Eine Sensibilisierung allein ist nicht ausreichend.</p> <p>c: Die Probanden wurden aus der dritten MONICA-Studie rekrutiert, die in den Jahren 1994 und 1995 in Augsburg durchgeführt wurde (140, 144).</p>					

Aus den identifizierten Publikationen wurden diejenigen in die Berechnung der Prävalenz miteinbezogen, welche sich auf leitliniengerechte Diagnosekriterien stützten. So ließ sich die Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren in Deutschland mit etwa 1,1 % ableiten (siehe Tabelle 3-1). Da die Prävalenz von Erdnussallergie in der untersuchten Kohorte nicht gleichverteilt ist und bei Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren geringer sein kann, kann die Prävalenz überschätzt sein. In Ermangelung spezifischer Daten für das hier vorliegende Anwendungsgebiet wird die Prävalenz für Kinder dennoch für die weitere Berechnung herangezogen. Die Meta-Analyse von Spolidoro et al. aus dem Jahr 2023 (136), welcher diese Prävalenz entnommen wurde, basierte jedoch wie bereits die zuvor von Nwaru et al. im Jahr 2014 (8) publizierte Analyse auf Publikationen aus den Jahren 2004 und 2009 zu vorher durchgeführten Studien (137-139), wodurch sich aufgrund der fehlenden Aktualität eine gewisse Unsicherheit ergibt.

## **2. Meinungsbild klinischer Experten**

Als eine unterstützende Herangehensweise, um die Prävalenz zu bestimmen und um die mittels Vorgehensweise 1 (Literatur und Publikation) ermittelte Prävalenz zu bestätigen, wurde ein Meinungsbild von klinischen Experten zur Häufigkeit und Versorgungsrealität der Indikation Erdnussallergie in Deutschland herangezogen. Dabei deuten die Aussagen von klinischen Experten (z.B. Kinderärzte, Allergologen oder Patientenvertretungen) auf eine Spannweite der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern von etwa 0,5 bis 1 % in Deutschland hin (9). Diese Angaben unterstützen die unter Vorgehensweise 1 ermittelte Prävalenz, sind aufgrund der Methodik jedoch mit einer hohen Unsicherheit behaftet.

## **3. Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie**

Auf Basis verschiedener Geburtskohorten (siehe Tabelle 3-1) lassen sich Aussagen zur Prävalenz der Sensibilisierung auf Erdnuss bei deutschen Kindern treffen. Jedoch ist eine Sensibilisierung für eine gesicherte Diagnose nach Leitlinie per se nicht ausreichend (siehe Abschnitt 3.2.1) (6). In einer Studie von Nicolaou et al. aus dem Jahr 2010 wurde die Prävalenz des tatsächlichen Vorliegens einer Erdnussallergie auf lediglich 22,4 % der Kinder, bei denen zuvor eine Sensibilisierung auf Erdnuss nachgewiesen wurde, geschätzt. Diese Daten stammen aus einer Kohorte von 933 Kindern im Alter von 8 Jahren, von denen 110 auf Erdnuss sensibilisiert waren. Die Bestätigungsrate von 22,4 % der auf Erdnuss sensibilisierten Kinder wurde mittels leitliniengerechter Kriterien ermittelt (145). Mithilfe dieser Rate lässt sich aus den Daten zur Sensibilisierung deutscher Kinder eine Extrapolation über das tatsächliche Vorliegen einer Erdnussallergie treffen. In einer deutschen Geburtskohorte mit 3007 Kindern im Alter von 6 Jahren entspräche die dadurch ermittelte tatsächliche Prävalenz einer Erdnussallergie 1,2 % ((142), siehe Tabelle 3-1). Da für diese Studie jedoch nur Kinder mit Urtikaria berücksichtigt wurden, sind die Daten verzerrt und daher mit Unsicherheit behaftet. In der Studie der „Kinder- und Jugend-Gesundheitssurvey“ (KiGGS) mit Daten von Kindern im Alter von 3 bis 17 Jahren aus den Jahren 2003 bis 2006 führt die Anwendung der Bestätigungsrate von 22,4 % zu einer Prävalenz von 2,4 % ((143), siehe Tabelle 3-1).

Die mit dieser Vorgehensweise ermittelten Prävalenzen beziehen sich jedoch auf ältere Kinder als die Kleinkinder im hier vorliegenden Anwendungsgebiet und sind zudem hinsichtlich ihrer Interpretierbarkeit mit Vorsicht zu betrachten, da eine derartige kombinatorische Auswertung verschiedener zugrunde liegender Populationen fehleranfällig ist.

## **4. Anteil der Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien**

Die vierte herangezogene Vorgehensweise zur Ermittlung der Prävalenz von Erdnussallergie bei deutschen Kindern basiert auf dem Anteil der Patienten mit Erdnussallergie an Patienten mit Nahrungsmittelallergien im Allgemeinen.

In der Folgerhebung zur Prävalenz von Nahrungsmittelallergie in Europa, der EuroPrevall-Geburtskohorte, nahmen 6105 europäische Kinder im Alter von 6 bis 10 Jahren teil (146), darunter waren 1001 Kinder aus Deutschland. Von 5,1 % der Eltern dieser Kinder aus Deutschland wurde angegeben, dass ihr Kind von einem Arzt mit einer Nahrungsmittelallergie diagnostiziert wurde. Innerhalb der Gruppe von Kindern mit Nahrungsmittelallergien hatte ein

Anteil von etwa 25 % laut der Eltern eine ärztlich diagnostizierte Allergie gegen Erdnuss (1,2 % der deutschen Subkohorte). Diese Angaben stimmen mit Erkenntnissen aus dem Anaphylaxie-Register überein: Bei ca. 30 % der erfassten allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel in Deutschland ist Erdnuss der Auslöser (3).

Die Untersuchung der EuroPrevall Geburtskohorte zu Nahrungsmittelallergien bei europäischen Kindern umfasste Fragebögen und Interviews sowie den Nachweis einer Sensibilisierung und Provokationstestungen. Dabei wurde für europäische Grundschul Kinder eine Prävalenz von Nahrungsmittelallergien mit einer Spanne von 1,4 bis 3,8 % ermittelt (146). Bei Heranziehen der oben genannten Annahme, dass etwa 25 % der Kinder mit einer Nahrungsmittelallergie an einer Allergie gegen Erdnuss leiden, ergibt sich eine Prävalenz von 0,35 bis 0,95 % für Erdnussallergie bei Kindern im Grundschulalter in Europa.

Zehn Jahre nach der EuroPrevall Studie wurde von Röhl et al. eine Untersuchung mit Daten aus zwei Geburtskohorten (KUNO Kids aus Regensburg und Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie) mit Kleinkindern im Alter von bis zu 2 Jahren publiziert (147). Dabei wurde für Kleinkinder im Alter von 2 Jahren die Prävalenz von ärztlich diagnostizierten Nahrungsmittelallergien mit 2,7 bis 3,0 % angegeben. Unter Verwendung des oben genannten Anteils von 25 % lässt sich somit eine Prävalenz der Erdnussallergie bei 2-jährigen Kindern von etwa 0,8 % ableiten.

### **Zusammenfassung**

Epidemiologische Daten zur Prävalenz der Erdnussallergie liegen für Deutschland nur in begrenztem Umfang und Qualität vor. Daher wurden vier verschiedene Vorgehensweisen herangezogen, um eine bestmögliche Abschätzung der tatsächlichen Epidemiologie abgeben zu können.

Basierend auf der oben aufgeführten begrenzt verfügbaren Literatur zur Häufigkeit von Erdnussallergie in Deutschland wurde zunächst eine Prävalenz von 1,1 % angenommen (siehe Tabelle 3-1). Im Vergleich zu den anderen Herangehensweisen wird dieser Wert aufgrund tatsächlich zugrunde liegender Daten für deutsche Patienten als am belastbarsten eingeschätzt (siehe Tabelle 3-1). Die Meinung klinischer Experten in Deutschland wird trotz fehlender zugrunde liegender Daten als eine realitätsnahe Einschätzung betrachtet. Daher wird die oben festgelegte Prävalenz von 1,1 % mit einer Unsicherheitspannweite, d.h. einer unteren Grenze von 0,5 % versehen (siehe Tabelle 3-2). Die beiden weiteren Ansätze zur Bestimmung der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland, das Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie und der Anteil Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien, ergeben aufgrund der bereits beschriebenen Fehleranfälligkeit lediglich einen Anhaltspunkt, der nur in geringem Ausmaß in die Gesamtevaluation einfließt.

Tabelle 3-2: Übersicht der vier beschriebenen Vorgehensweisen zur Abschätzung der Prävalenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland

Ansatz	Limitationen	Eigene Einschätzung zur Aussagekraft	Angaben zur Prävalenz	Referenzen
Literatur & Publikationen (Tabelle 3-1)	Potenziell veraltete Daten	Hinweis	1,1 %	Nwaru et al., 2014; Spolidoro et al., 2023 (8, 136) [(137-139)]
Meinungsbild klinischer Experten	Keine zugrunde liegenden Studien	Hinweis	0,5 - 1 %	Siegmund-Schultze et al., 2019 (9)
Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie	Fehleranfällige Kombination verschiedener Populationen & Studien, teilweise im europäischen Ausland erhoben	Anhaltspunkt	1,2 - 2,4 %	Bruske et al., 2014; Bergmann et al., 2016; Nicolaou et al., 2010 (142, 143, 145)
Anteil Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien		Anhaltspunkt	0,35 - 0,95 % 0,8 %	Grabenhenrich et al., 2020 (146) Röhrl et al., 2022 (147)
Eine detaillierte Beschreibung der Herleitung der Angaben zur Prävalenz findet sich im jeweiligen Textabschnitt.				

Insgesamt lässt sich demnach die Prävalenz für Erdnussallergie mit 0,5 bis 1,1 % für Kinder in Deutschland abschätzen. Daraus ergibt sich bei 2,372 Millionen Kindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine absolute Zahl von 11.860 bis 26.092 Kleinkindern mit Erdnussallergie in Deutschland (148). Diese Spannweite ist mit Unsicherheit verbunden, da sie auf den nur limitiert verfügbaren deutschen Daten und der Sicht klinischer Experten beruht.

### Inzidenz

Epidemiologische Daten liegen wie bereits bei der Herleitung der Prävalenz beschrieben für Deutschland nur in sehr begrenztem Umfang und Qualität vor. Es konnte keine Quelle identifiziert werden, die eine direkte Aussage über die Inzidenz von Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland erlauben würde. Literatur zur Epidemiologie von Erdnussallergie bezieht sich vor allem auf die Prävalenz der Erkrankung sowie die Inzidenz auftretender allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnuss (siehe Tabelle 3-1).

Im Folgenden wird die Inzidenz der Erdnussallergie bei deutschen Kindern basierend auf verschiedenen Annahmen und Vereinfachungen in Bezug auf die hergeleitete Prävalenz geschätzt. Die Prävalenz von Erdnussallergie beträgt bei Kindern in Deutschland 0,5 bis 1,1 % (siehe Abschnitt zur Prävalenz). Die Erdnussallergie manifestiert sich meist im Kindesalter, durchschnittlich mit 18 Monaten, und hält bei etwa 80 % der betroffenen Kinder lebenslang an (10, 11, 40-42).

Unter der Annahme, dass die Erdnussallergie im Kindesalter auftritt, lässt sich die jährliche Inzidenz für Kinder mittels Quotienten aus Prävalenz (0,5 bis 1,1 %) und beobachteten Jahren

(18 Jahre) auf etwa 0,03 bis 0,06 % schätzen. Jedoch manifestiert sich die Erdnussallergie meist in sehr jungem Alter (im Durchschnitt mit 18 Monaten). Unter der Annahme, dass sich die Krankheit ausschließlich im zweiten Lebensjahr manifestiert und etwa bei 20 % der betroffenen Kinder bis zum Erwachsenenalter wieder verloren geht, ergäbe sich für 2-jährige Kleinkinder eine jährliche Inzidenz von 0,6 bis 1,4 % (dabei entspricht die Prävalenz 0,5 bis 1,1 % = 80 % der Inzidenz). Diese Schätzung liegt im Rahmen verfügbarer Daten aus Europa. In Großbritannien (EuroPrevall-Studie) lag die Inzidenz der Erdnussallergie im Alter von 2 Jahren bei 0,7 % (149).

Diese Annäherungen zur Inzidenz sind allerdings aufgrund der fehlenden zugrunde liegenden Daten ebenfalls mit Unsicherheit behaftet.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>
Palforzia <sup>®</sup>	11.137 bis 25.388	9.956 bis 22.695
a: 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 (148, 150)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6

*Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Zur Bestimmung und Darstellung der Epidemiologie von Erdnussallergie, der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Versorgungsanteile im Gesundheitssystem wurde ein Modell verwendet, welches diese drei Kategorien systematisch nacheinander folgend einbezieht.

Die Epidemiologie beschreibt die Inzidenz und Prävalenz von Kindern mit Erdnussallergie in Deutschland. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.3 dargestellt. Es wird für die Prävalenz aufgrund der Unsicherheit von einer Spanne von 0,5 bis 1,1 % ausgegangen. Damit errechnet sich auf Basis von 2,372 Millionen Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren eine Population von 11.860 bis 26.092 Betroffenen (148).

Im folgenden Schritt wird gemäß Vorlage des G-BA die Anzahl der Patienten in der GKV bestimmt, für die eine Behandlung mit Palforzia® in dem Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Diese Zielpopulation ist demnach eine Teilgruppe der Kleinkinder mit Erdnussallergie in Deutschland. Gemäß Indikation sind einige Erkrankungen oder Erkrankungsstadien für die Einnahme von Palforzia® kontraindiziert, d.h. eine Behandlung kommt für Betroffene nicht in Frage, sodass diese Patienten demzufolge nicht Teil der Zielpopulation sind. Die entsprechenden Kontraindikationen sind in der folgenden Tabelle aufgelistet und hinsichtlich verfügbarer Literatur zur Prävalenz in Deutschland beschrieben (siehe Tabelle 3-4): Unter Einbeziehung von Unsicherheit und möglicherweise überlappenden Kontraindikationen ergibt sich eine Spanne von 2,7 bis 6,1 % kontraindizierter Patienten. Damit errechnet sich ausgehend von 11.860 bis 26.092 Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie eine Population von 11.137 bis 25.388 Kleinkindern mit Erdnussallergie, die gemäß Produktinformation für eine Behandlung mit Palforzia® nicht kontraindiziert sind und somit für eine Behandlung mit Palforzia® in Frage kommen (1).

Tabelle 3-4: Kontraindikationen von Palforzia<sup>®</sup> gemäß Produktinformation zur Ermittlung der für die Behandlung in Frage kommenden Patienten (Zielpopulation) (1)

Kontraindikation	Prävalenz	Quelle
Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma	3,1 %	Bei deutschen Kindern mit Erdnussallergie beträgt das Asthmarisiko 31 % (93). Bei Asthmatikern liegt der Anteil an schwerem oder unkontrolliertem Asthma bei etwa 10 % (151-153). Dadurch ergibt sich eine Prävalenz von 3,1 %.
Eosinophile Ösophagitis (EoE), bestehend oder anamnestisch, eine andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankung, chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), Dysphagie	2 %	Die Prävalenz von EoE bei Kindern beträgt 0,03 % (154). Die Prävalenz von GERD bei 18 - 29-jährigen Patienten in Deutschland beträgt 2 % (155). Über die Prävalenz bei Kindern liegen keine Angaben vor, wenngleich eine sinkende Tendenz angegeben wird. Aufgrund der hohen Unsicherheit insbesondere bei Patienten mit Erdnussallergie wird konservativ von insgesamt 2 % ausgegangen.
Schwere Mastzellenerkrankung (MCAD), bestehend oder anamnestisch	1 %	Die Prävalenz von MCAD in Deutschland wird auf 5 - 10 % geschätzt (156-158). Es existieren keine Angaben zu schwerer MCAD in Deutschland. Es wird daher zur Berechnung angenommen, dass 10 % der Fälle von MCAD als schwer eingestuft werden. Dadurch ergibt sich eine Prävalenz von 1 %.
Überempfindlichkeit gegen die Trägerstoffe von Palforzia <sup>®</sup>	n.v.	Die Prävalenz von Überempfindlichkeiten gegen die Trägerstoffe von Palforzia <sup>®</sup> (Mikrokristalline Cellulose, teilweise vorgelatinierte Maisstärke, kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat) wird als vernachlässigbar angesehen.
<b>Gesamtsumme</b>	<b>2,7 - 6,1 %</b>	Die Berechnung für schweres oder nicht kontrolliertes Asthma beruht auf dem Anteil von Patienten mit Asthmarisiko (31 %), sodass die entsprechende Prävalenz von 3,1 % überschätzt sein kann. Sie wird daher nur für das obere Limit herangezogen. Da Erdnussallergiker zudem häufig multimorbide sind und es auch generell zu Überschneidungen der Kontraindikationen kommen kann, wird zur weiteren Berechnung angenommen, dass sich 10 % der kontraindizierten Patienten (obere Spanne 6,1 %) überschneiden. Durch Einfluss dieser Unsicherheit ergibt sich eine untere Spanne von 2,7 %.
EoE: eosinophile Ösophagitis; GERD: gastroösophageale Refluxkrankheit; MCAD: Mastzellaktivierungsserkrankung; n.v.: nicht verfügbar, wird als vernachlässigbar angesehen		

In Deutschland lag der Anteil GKV-Patienten bei 89,4 % (Stand: 2021). Damit errechnet sich basierend auf 11.860 bis 26.092 Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit Erdnussallergie, die gemäß Produktinformation für eine Behandlung mit Palforzia<sup>®</sup> nicht kontraindiziert sind, eine Zielpopulation von 9.956 bis 22.695 GKV-Patienten, die für eine Behandlung mit Palforzia<sup>®</sup> gemäß Produktinformation in Frage kommen (siehe Tabelle 3-5) (1).

Tabelle 3-5: Schrittweise Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß Indikation von Palforzia® (159)

Schritt	Berechnung	Wert / Anzahl	Quelle
1	Anzahl Kleinkinder im Alter von 1 bis 3 Jahren in Deutschland	2.372.000	Statistisches Bundesamt (148)
2	Epidemiologie: 0,5 - 1,1 % der Kinder in Deutschland haben eine Erdnussallergie	11.860 - 26.092	Hergeleitet und beschrieben in Abschnitt 3.2.3.
3	2,7 - 6,1 % der Patienten mit Erdnussallergie sind gemäß Produktinformation kontraindiziert: 704 - 723 Patienten	11.137 - 25.388	Hergeleitet und beschrieben in Tabelle 3-4.
4	89,4 % der Patienten sind GKV-Patienten	9.956 - 22.695	Bundesministerium für Gesundheit (150)

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

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Verfügbarkeit von beispielsweise Register- und/oder Studiendaten zur Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie in Deutschland ist stark limitiert. Es lassen sich daher nur wenige evidenzbasierte Aussagen zu erwarteten signifikanten Änderungen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation treffen. Grundsätzlich wird erwartet, dass sich die Natur der Grunderkrankung als meist lebenslange Erkrankung, die sich oft im Kindesalter manifestiert, nicht ändert (10, 160). In einer 2022 publizierten Auswertung von zwei deutschen Geburtskohortenstudien (KUNO Kids und SPATZ) ergab sich kein Hinweis auf einen signifikanten Anstieg der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien in Deutschland innerhalb der vergangenen 10 Jahren (147). Damit sind auch keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Palforzia®	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Beträchtlich	9.956 bis 22.695

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung des Anteils an GKV-Patienten in der Zielpopulation von 9.956 – 22.695 Kleinkindern ist in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, die laut der Produktinformation für eine Behandlung mit Palforzia® in Frage kommen (1). Es ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet keine eindeutig abzugrenzenden Patientengruppen mit einem unterschiedlichen Zusatznutzen. Eine Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist möglich. Weitere Ausführungen werden unter Abschnitt 3.3.6 gegeben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Die Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs stammen aus Quellen, die in einer orientierenden und systematischen Schlagwortsuche auf Literaturplattformen identifiziert wurden. Einige dieser Quellen wurden bereits zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs im Modul 3A für die erste Nutzenbewertung von Palforzia® zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie verwendet, da es sich grundsätzlich um die gleiche Erkrankung handelt (82). Es wurden insbesondere Analysen und Aussagen des deutschen Anaphylaxie-Registers, der deutschen AWMF-Leitlinie zu Anaphylaxie, Akuttherapie und Management sowie der aktuellen deutschen AWMF-Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien mit einbezogen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt (siehe Abschnitt 3.2.7).

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5**

Grundsätzlich wurde sich bei der Informationsbeschaffung am Modul 3A für Palforzia® zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie orientiert (82). Aktuelle Informationen zur Prävalenz und Inzidenz wurden darüber hinaus mittels einer orientierenden und systematischen Schlagwortsuche auf Literaturplattformen identifiziert. In Google, PubMed und Google Scholar wurden zielgerichtete Suchen durchgeführt. Die Suchstrategie baute auf der Suche für das oben genannte Modul 3A zur initialen Zulassung von Palforzia® auf und wurde auf Grundlage der neuen Ergebnisse weiter optimiert, wobei jede Iteration durch Suchbegriffe mit abnehmender Spezifität oder durch solche, die auf offensichtliche Datenlücken abzielen, angepasst wurde. Dabei wurde versucht, gezielt folgende Aspekte zu ermitteln: Typ der Allergie oder Sensibilisierung, Methode der Diagnose, Alter der Population sowie zugrunde liegende

Methodik der Datenerhebung. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der nachfolgenden Referenzliste aufgeführt (siehe Abschnitt 3.2.7).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA. Palforzia® EPAR-Produktinformation, Stand: 01.2025. 2025.
2. 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.
3. Worm M, Eckermann O, Dolle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(21):367-75.
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. 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.
6. 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.
7. 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.
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. Siegmund-Schultze N. Allergie gegen Erdnüsse: Orale Immuntherapie mildert die Symptome bei Allergenexposition deutlich. 2019.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098.
21. 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.
22. 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.
23. Zhao H, Liao X, Kang Y. Tregs: Where We Are and What Comes Next? *Front Immunol.* 2017;8:1578.
24. Pandiyan P, Zhu J. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3+ regulatory T cells. *Cytokine.* 2015;76(1):13-24.
25. Mirchandani AS, Besnard AG, Yip E, Scott C, Bain CC, Cerovic V, et al. Type 2 innate lymphoid cells drive CD4+ Th2 cell responses. *J Immunol.* 2014;192(5):2442-8.

26. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang ML, Ward AC, Vuillermin P. The Potential Link between Gut Microbiota and IgE-Mediated Food Allergy in Early Life. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):7235-56.
27. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med*. 2008;205(4):897-913.
28. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int*. 2015;24:256-93.
29. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy*. 2014;70(1):90-8.
30. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(3):268-73.
31. Chong KW, Saffari SE, Chan N, Seah R, Tan CH, Goh SH, et al. Predictive value of peanut skin prick test, specific IgE in peanut-sensitized children in Singapore. *Asia Pac Allergy*. 2019;9(3):e21.
32. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang ML, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):874-80.
33. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1291-6.
34. 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.
35. 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.
36. Chan CJ, Richardo T, Lim RLH. Current Trend in Immunotherapy for Peanut Allergy. *Int Rev Immunol*. 2018;37(6):279-90.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45-59.
41. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):183-9.
42. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):196-203; quiz 4.
43. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-7.

44. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1195-201.
45. Parlaman JP, Oron AP, Uspal NG, DeJong KN, Tieder JS. Emergency and Hospital Care for Food-Related Anaphylaxis in Children. *Hosp Pediatr.* 2016;6(5):269-74.
46. Burks W, Sampson HA, Bannon GA. Peanut allergens. *Allergy.* 1998;53(8):725-30.
47. Sampson HA. Food allergy - accurately identifying clinical reactivity. *Allergy.* 2005;60:19-24.
48. 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.
49. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-7.
50. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):191-3.
51. Feng C, Kim JH. Beyond Avoidance: the Psychosocial Impact of Food Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(1):74-82.
52. Palladino C, Breiteneder H. Peanut allergens. *Mol Immunol.* 2018;100:58-70.
53. Mueller GA, Maleki SJ, Pedersen LC. The molecular basis of peanut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(5):429.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
64. 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.
65. Ramirez DA, Jr., Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009;7:4.
66. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(8):1144-50.
67. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1018-9.
68. Hourihane JB, Kilburn SA, Nordlee JA, Hefle SL, Taylor SL, Warner JO. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(5):596-600.
69. Yue D, Ciccolini A, Avilla E, Wasserman S. Food allergy and anaphylaxis. *J Asthma Allergy.* 2018;11:111-20.
70. Gonzalez-Estrada A, Silvers SK, Klein A, Zell K, Wang XF, Lang DM. Epidemiology of anaphylaxis at a tertiary care center: A report of 730 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):80-5.
71. Aimmune Therapeutics. Clinical Study Report: Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON). 2022.
72. 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.
73. Hill SA, Nurmatov U, DunnGalvin A, Reese I, Vieira MC, Rommel N, et al. Feeding difficulties in children with food allergies: An EAACI Task Force Report. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(4):e14119.
74. Soller L, Abrams EM, Carr S, Kapur S, Rex GA, Leo S, et al. First Real-World Safety Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2759-67 e5.
75. Soller L, Carr S, Kapur S, Rex GA, McHenry M, Cook VE, et al. Real-world peanut OIT in infants may be safer than non-infant preschool OIT and equally effective. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(4):1113-6 e1.
76. Burris AD, Lomas JM, Jarvinen KM. Is It Time to Offer Peanut Oral Immunotherapy to Toddlers? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1357-8.
77. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
78. 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.
79. Simons FE. International consensus on (ICON) anaphylaxis. 2014.
80. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):389-99.

81. 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.
82. G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aimmune Therapeutics GmbH, AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®), Modul 3A, Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666. 2021.
83. 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.
84. 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.
85. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Borres MP, Nilsson C. Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible. *PLoS One*. 2013;8(1):e53465.
86. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*. 2014;69(12):1582-7.
87. 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.
88. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1273-81.
89. Aimmune Therapeutics. ARC003 Clinical Study Report. 2015.
90. 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.
91. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):632-8 e2.
92. Simpson AB, Yousef E, Hossain J. Association Between Peanut Allergy and Asthma Morbidity. *Jpeds*. 2010;156(5):777-81.
93. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16:133.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Robert Koch-Institut (RKI). *AdiMon-Themenblatt: Stressbelastung bei Kindern und Jugendlichen*, Stand 29.09. . 2020.
98. Shaker M, Greenhawt M. Peanut allergy: Burden of illness. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):290-4.

99. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73(6):1322-30.
100. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products. *International Food Risk Analysis Journal*. 2013.
101. Trendelenburg V, Blümchen K, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Suboptimal care of peanut allergic children in Germany concerning professional dietary advice and the supply of self-injectable epinephrine. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3(3):P38.
102. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-76.
103. Santos AF, Du Toit G, O'Rourke C, Becares N, Couto-Francisco N, Radulovic S, et al. Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.
104. Datema MR, Eller E, Zwinderman AH, Poulsen LK, Versteeg SA, van Ree R, et al. Ratios of specific IgG4 over IgE antibodies do not improve prediction of peanut allergy nor of its severity compared to specific IgE alone. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(2):216-26.
105. Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):179-86.
106. Niggemann B, Ahrens F, Beyer K, Eberle P, Eigenmann P, Friedrichs F, et al. Orale Nahrungsmittelprovokationen bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie im Säuglings- und Kindesalter. *PDA* 2009;12.
107. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-74.
108. Aimmune Therapeutics. Fachinformation AR101. 2022.
109. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):173-81 e8.
110. Lange L, Klimek L, Beyer K, Blumchen K, Novak N, Hamelmann E, et al. White paper on peanut allergy - part 1: Epidemiology, burden of disease, health economic aspects. *Allergo J Int*. 2021;30(8):261-9.
111. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL). *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020.
112. 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).
113. Lange L. Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy. *Allergo J Int*. 2014;23(7):252-60.
114. Remington BC. Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods. 2013.
115. 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.

116. Ramesh M, Karagic M. New modalities of allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(12):2848-63.
117. Bluemchen K, Eiwegger T. Oral peanut immunotherapy How much is too much? How much is enough? *Allergy.* 2019;74(2):220-2.
118. Tsai M, Mukai K, Chinthrajah RS, Nadeau KC, Galli SJ. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2019.
119. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):479-91 e10.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K, Sonntag C, Dillinger L, McKenna K. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(3):415-21.
124. Nowak-Wegrzyn A, Hass SL, Donelson SM, Robison D, Cameron A, Etschmaier M, et al. The Peanut Allergy Burden Study: Impact on the quality of life of patients and caregivers. *World Allergy Organization Journal.* 2021;14(2).
125. 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.
126. Dunlop JH, Keet CA. Goals and motivations of families pursuing oral immunotherapy for food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):662-3 e18.
127. Nachshon L, Goldberg MR, Katz Y, Levy MB, Elizur A. Long-term outcome of peanut oral immunotherapy-Real-life experience. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(5):519-26.
128. Reier-Nilsen T, Michelsen MM, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Mowinckel P, Nygaard UC, et al. Feasibility of desensitizing children highly allergic to peanut by high-dose oral immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(2):337-48.
129. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Erdnussallergie,  $\geq 4$  Jahre), Stand: 07.04.2022. 2022.
130. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse), Stand: 07.04.2022. 2022.
131. 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.

132. 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.
133. 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.
134. Eiwegger T, Anagnostou K, Arasi S, Begin P, Ben-Shoshan M, Beyer K, et al. Conflicting verdicts on peanut oral immunotherapy from the Institute for Clinical and Economic Review and US Food and Drug Administration Advisory Committee: Where do we go from here? *J Allergy Clin Immunol.* 2019.
135. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(8):1133-47.
136. 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.
137. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(10):1534-41.
138. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy.* 2004;59:338-45.
139. Soost S, Leynaert B, Almqvist C, Edenharter G, Zuberbier T, Worm M. Risk factors of adverse reactions to food in German adults. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(7):1036-44.
140. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001;56:1172-9.
141. Schnabel E, Sausenthaler S, Schaaf B, Schafer T, Lehmann I, Behrendt H, et al. Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(3):450-7.
142. Bruske I, Standl M, Weidinger S, Klumper C, Hoffmann B, Schaaf B, et al. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany--results from the German LISApplus and GINIpplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):36-42.
143. Bergmann K-C, Heinrich J, Niemann H. Aktueller Stand zur Verbreitung von Allergien in Deutschland - Positionspapier der Kommission Umweltmedizin am Robert Koch-Institut. *Allergo J Int.* 2016;25(6).
144. Böthig S. WHO MONICA Project: objectives and design. *International journal of epidemiology.* 1989;18(3 Suppl 1):S29-37.
145. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):191-7 e1-13.
146. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yurek S, Reich A, Fiandor A, et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries - the EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2020.
147. Rohrl DV, Brandstetter S, Siziba LP, Rothenbacher D, Gaertner VD, Harner S, et al. Food allergy in infants assessed in two German birth cohorts 10 years after the EuroPrevall Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13689.
148. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung in Deutschland, Altersaufbau im Jahr 2021. 2024.

149. Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, Martin J, Maskell J, Kemp T, et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy*. 2015;6:1.
150. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; Stand: März 2024. 2024.
151. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):706-11.
152. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1033-42.
153. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902.
154. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3-15.
155. Nocon M, Keil T, Willich SN. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany--results from a national survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1601-5.
156. Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M, Molderings GJ. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease--a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med*. 2016;48(3):190-201.
157. Haenisch B, Nothen MM, Molderings GJ. Systemic mast cell activation disease: the role of molecular genetic alterations in pathogenesis, heritability and diagnostics. *Immunology*. 2012;137(3):197-205.
158. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nothen MM. Familial occurrence of systemic mast cell activation disease. *PLoS One*. 2013;8(9):e76241.
159. Stallergenes GmbH. Palforzia - Daten und Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation 2024.
160. Wood RA. The natural history of peanut allergy. *PEDIATRICS*. 2003;111:1631-7.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Palforzia®	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Kontinuierlich <sup>a</sup>	1. Jahr: 365	1	1. Jahr: 365 Tage <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Tag (initiale Aufdosierung)</li> <li>• 168 Tage (Dosissteigerung)</li> <li>• 196 Tage (Erhaltungstherapie)</li> </ul>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Nicht zutreffend.			
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>a: Die tägliche Behandlung mit Palforzia® unterscheidet sich in drei aufeinanderfolgende Phasen: initiale Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltungstherapie.</p> <p>b: Patienten, die laut Produktinformation in die zulässige Patientenpopulation im Alter von 4 bis 17 Jahren fallen (1).</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Produktinformation ist Palforzia® indiziert zur Behandlung von Patienten von 1 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie (1). Darüber hinaus ist Palforzia® dazu bestimmt, die Wirksamkeit bei Patienten mit Erdnussallergie aufrechtzuerhalten, die während der Behandlung 18 Jahre alt werden. Palforzia® sollte in Kombination mit einer erdnussfreien Diät angewendet werden. Im vorliegenden Dossier wird nur die der Indikationserweiterung zugrundeliegende Gruppe von Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren betrachtet.

Die Behandlung mit Palforzia® umfasst ein aufeinanderfolgendes, dreiphasiges, standardisiertes Dosierungsschema: Eine initiale Aufdosierung, gefolgt von einer Dosissteigerung und einer anschließenden Erhaltungstherapie.

Die initiale Aufdosierung findet innerhalb eines Tages statt, wobei Palforzia® bei Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren in steigenden Mengen von 0,5 mg bis 3 mg verabreicht wird. Zwischen den Dosen ist jeweils eine Beobachtungszeit von mindestens 20 bis 30 Minuten einzuhalten und es darf dabei keine Dosisstufe übersprungen werden. Nach Verabreichung der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie entlassen werden können. Die initiale Aufdosierung wird in einer Gesundheitseinrichtung unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt.

Falls möglich beginnt am Tag nach der initialen Aufdosierung, spätestens jedoch innerhalb von 4 Tagen, die Dosissteigerungsphase laut Produktinformation. Kann bei einem Patienten innerhalb von 4 Tagen keine Dosissteigerung eingeleitet werden, ist die initiale Aufdosierung in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu wiederholen. Auch während der Dosissteigerung erfolgt die Gabe der ersten Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung. Bevor die Patienten nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe entlassen werden können, müssen sie mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden.

Sollten die Patienten die erste Dosis einer jeweiligen Dosisstufe tolerieren, können die folgenden Anwendung innerhalb dieser Dosisstufe selbstständig zu Hause fortgesetzt werden. Unter der Voraussetzung, dass alle Dosisstufen vertragen werden, werden diese in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht. Es darf dabei keine Dosisstufe ausgelassen werden und die Dosissteigerung darf nicht schneller als in der Produktinformation dargestellt durchlaufen werden. Die Dosissteigerung der Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren weicht leicht von der bisherigen Altersgruppe 4 bis 17 Jahre ab; sie besteht aus 12 statt 11 Stufen der Dosissteigerung beginnend mit der neuen Dosisstufe von 1 mg (Dosisstufe 0). Die initiale Aufdosierung und Erhaltungsdosierung bleiben unverändert.

Im Anschluss an die Dosissteigerungen, folgt die Behandlung in der Erhaltungsdosis von Palforzia® mit 300 mg täglich. Die tägliche Erhaltungsdosis ist notwendig, um die Verträglichkeit und die klinische Wirksamkeit von Palforzia® langfristig aufrechtzuerhalten. Derzeit liegen für Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 12-monatige Behandlung mit Palforzia® vor. Sollten Patienten während der einjährigen Behandlung das vierte Lebensjahr erreichen, kann eine Erhaltungstherapie über das 1. Behandlungsjahr hinaus erfolgen, denn für Patienten im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren liegen Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 24-monatige Behandlung mit Palforzia® vor.

Das Pulver jeder Dosis muss oral, gemischt mit einer altersgerechten cremigen/breiigen Nahrung eingenommen werden. Dabei sollte die gesamte Dosis auf einige wenige Löffel voll halbfester/cremiger/breiiger Nahrungsmittel (z.B. Fruchtmus, Joghurt, Milchreis), gekühlt oder auf Raumtemperatur, entleert und gut vermischt werden. Flüssigkeiten (z.B. Milch, Wasser, Saft) sind dafür nicht zu verwenden.

Jede Dosis, die zu Hause eingenommen wird, sollte täglich zur etwa gleichen Uhrzeit, vorzugsweise abends, mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Für jede Behandlung wird daher eine Dauer von 1 Tag angenommen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ können weder Behandlungsmodus noch Behandlungsdauer für die zVT angegeben werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Palforzia®	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	1. Jahr: 365	Initiale Aufdosierung: 4 Dosisstufen (Tag 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 mg</li> <li>• 1 mg</li> <li>• 1,5 mg</li> <li>• 3 mg</li> </ul>	Initiale Aufdosierung: 4 Dosisstufen: 6 mg  Verbrauch = 6 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<p>Dosissteigerung (Tag 2 bis Tag 169; jede Dosisstufe wird 2 Wochen lang verabreicht) <sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis 0: 1 mg</li> <li>• Dosis 1: 3 mg</li> <li>• Dosis 2: 6 mg</li> <li>• Dosis 3: 12 mg</li> <li>• Dosis 4: 20 mg</li> <li>• Dosis 5: 40 mg</li> <li>• Dosis 6: 80 mg</li> <li>• Dosis 7: 120 mg</li> <li>• Dosis 8: 160 mg</li> <li>• Dosis 9: 200 mg</li> <li>• Dosis 10: 240 mg</li> <li>• Dosis 11: 300 mg</li> </ul> <p>Erhaltungstherapie (ab Tag 170): 300 mg</p>	<p>Dosissteigerung <sup>a</sup>:</p> <p>Dosis 0: 1 mg x14 = 14 mg</p> <p>Dosis 1: 3 mg x14 = 42 mg</p> <p>Dosis 2: 6 mg x14 = 84 mg</p> <p>Dosis 3: 12 mg x14 = 168 mg</p> <p>Dosis 4: 20 mg x14 = 280 mg</p> <p>Dosis 5: 40 mg x14 = 560 mg</p> <p>Dosis 6: 80 mg x14 = 1.120 mg</p> <p>Dosis 7: 120 mg x14 = 1.680 mg</p> <p>Dosis 8: 160 mg x14 = 2.240 mg</p> <p>Dosis 9: 200 mg x14 = 2.800 mg</p> <p>Dosis 10: 240 mg x14 = 3.360 mg</p> <p>Dosis 11: 300 mg x14 = 4.200 mg</p> <p>Verbrauch = 16.548 mg</p> <p>Erhaltungstherapie: 300 mg x 196 = 58.800 mg</p> <p>Verbrauch = 58.800 mg</p> <p>Gesamtverbrauch = 75.354 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.	Nicht zutreffend.		
<p>a: Laut Produktinformation werden alle Dosisstufen in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht, sofern sie vertragen werden (1). Die Dosissteigerungspackungen enthalten jeweils 16 Dosen (Stufe 0 – 10) bzw. 15 Dosen (Stufe 11), falls kurze Verlängerungen der Dosisstufe aus praktischen Gründen des Patientenmanagements (z.B. Wochenende oder Feiertage) notwendig sein sollten.</p> <p>b: Patienten, die laut Produktinformation in die zulässige Patientenpopulation im Alter von 4 bis 17 Jahren fallen (1).</p>				

### Palforzia®

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient für Palforzia® basiert auf den Angaben der Produktinformation (1). Das erste Jahr der Behandlung mit Palforzia® setzt sich aus der initialen Aufdosierung, der Dosissteigerung und der Erhaltungstherapie zusammen. Da jede Behandlung innerhalb eines Tages abgeschlossen wird, ist die Anzahl an Behandlungstagen gleich der Anzahl der Behandlungen pro Jahr.

Am ersten Tag findet die initiale Aufdosierung mit steigenden Konzentrationen von Palforzia® (Tabelle 3-9) statt. Insgesamt ergibt sich für diese Behandlungsphase aufgrund der vier Dosisstufen ein Jahresverbrauch von insgesamt 6 mg im ersten Behandlungsjahr.

Tabelle 3-9: Palforzia® für die initiale Aufdosierung

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

Im Anschluss an die initiale Aufdosierung findet die Phase der Dosissteigerung mit progredienter Dosiserhöhung in 12 Stufen statt, wie in Tabelle 3-10 dargestellt. Für jeweils 2 Wochen wird täglich die Dosis der entsprechenden Stufe eingenommen. Insgesamt erstreckt sich die Dosissteigerung somit über 168 Tage, wobei in Summe 16.548 mg Palforzia<sup>®</sup> verabreicht werden.

Tabelle 3-10: Palforzia<sup>®</sup> Dosis für die Dosissteigerung

Dosisstufe	Tagesdosis	Darreichung der Dosis
0	1 mg	1 x 1 mg Kapseln
1	3 mg	3 x 1 mg Kapseln
2	6 mg	6 x 1 mg Kapseln
3	12 mg	2 x 1 mg Kapseln 1 x 10 mg Kapsel
4	20 mg	1 x 20 mg Kapsel
5	40 mg	2 x 20 mg Kapseln
6	80 mg	4 x 20 mg Kapseln
7	120 mg	1 x 20 mg Kapsel 1 x 100 mg Kapsel
8	160 mg	3 x 20 mg Kapseln 1 x 100 mg Kapsel
9	200 mg	2 x 100 mg Kapseln
10	240 mg	2 x 20 mg Kapseln 2 x 100 mg Kapseln
11	300 mg	1 x 300 mg Beutel
Insgesamt	16.548 mg	

Während der Phase der Erhaltungstherapie werden den Patienten jeweils 300 mg Palforzia<sup>®</sup> täglich verabreicht. Innerhalb des ersten Jahres nach initialer Aufdosierung und Dosissteigerung erstreckt sich die Erhaltungstherapie auf 196 Tage. Insgesamt beträgt der Jahresverbrauch an Erhaltungsdosen somit 58.800 mg (siehe Tabelle 3-11). Gesamtheitlich betrachtet beträgt der Jahresverbrauch von Palforzia<sup>®</sup> daher im ersten Jahr 75.354 mg pro Patient.

Tabelle 3-11: Tagesdosis von Palforzia® für die Erhaltungstherapie

Tagesdosis	Darreichung der Dosis
300 mg	1 x 300 mg Beutel
58.800 mg	Insgesamt 1. Jahr

**Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten**

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ können weder Behandlungsmodus noch Behandlungsdauer für die zVT angegeben werden.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zu diesem Abschnitt wurden der Produktinformation von Palforzia® entsprechend des dem Dossier zugrundeliegenden Anwendungsgebiets entnommen (1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Palforzia®	<u>Packung zur initialen Aufdosierung:</u> 2 Kapseln à 0,5 mg, 11 Kapseln à 1 mg (entspricht 5 Dosen; 4 werden benötigt) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 14,67 €	12,48€ (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	<u>Packungen zur Dosissteigerung:</u> Stufe 0 (1 mg) <sup>a</sup> : 16 Kapseln à 1 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 58,33 €	53,73 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	<u>Packungen zur Dosissteigerung:</u> Stufe 1 (3 mg): 48 Kapseln à 1 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 58,33 €	53,73€ (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 2 (6 mg):	53,73€

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup></b>
	96 Kapseln à 1 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 58,33 €	(Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 3 (12 mg): 32 Kapseln à 1 mg, 16 Kapseln à 10 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 58,33 €	53,73€ (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 4 (20 mg): 16 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 58,33€	53,73€ (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 5 (40 mg): 32 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 58,33€	53,73€ (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 6 (80 mg): 64 Kapseln à 20 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 58,33 €	53,73€ (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 7 (120 mg): 16 Kapseln à 20 mg, 16 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 105,35 €	98,14 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 8 (160 mg): 48 Kapseln à 20 mg, 16 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 105,35 €	98,14 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 9 (200 mg): 32 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 105,35 €	98,14 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
	Stufe 10 (240 mg): 32 Kapseln à 20 mg, 32 Kapseln à 100 mg (entspricht 16 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 105,35€	98,14 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	Stufe 11 (300 mg): 15 Beutel à 300 mg (entspricht 15 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 105,35 €	98,14 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
	<u>Packung zur Erhaltungstherapie:</u> 30 Beutel à 300 mg (entspricht 30 Dosen) Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) = 212,82€	199,66 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 7 %)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar.	
Quelle: Stallergenes GmbH (2) a: Die Packung für die Dosissteigerung der Stufe 0 war zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Für diese Packung wird voraussichtlich derselbe Preis gelistet wie für die Stufen 1 bis 6, sodass dieser zur vollständigen Berechnung der Jahrestherapiekosten hier angegeben wurde. Stand Lauer-Taxe: 01. Dezember 2024		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Packungsinhalten in Tabelle 3-12 sind der Produktinformation von Palforzia<sup>®</sup> zu entnehmen (1).

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Apothekenabschlags sowie Herstellerrabatts nach § 130a SGB (Sozialgesetzbuch) V wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Dezember 2024) entnommen. Für die Packung zur initialen Aufdosierung von Palforzia<sup>®</sup> beträgt der AVP (brutto) laut Lauer-Taxe 14,67 Euro, für die Packungen der Dosissteigerung Stufe 1 bis 6 jeweils 58,33 Euro und für die Packungen der Dosissteigerung Stufe 7 bis 11 jeweils 105,35 Euro. Die Packung für die Dosissteigerung Stufe 0 ist noch nicht im Handel verfügbar, daher konnte der Preis nicht der Lauer-Taxe entnommen werden. Jedoch wird für diese Packung voraussichtlich derselbe Preis gelistet wie für die Stufen 1 bis 6, sodass dieser zur vollständigen Berechnung der Jahrestherapiekosten hier angegeben wurde. Die Packung der Erhaltungstherapie beträgt der AVP (brutto) laut Lauer-Taxe 212,82 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags in Höhe von 2,00 Euro sowie

des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (Aufdosierung: 0,19 Euro; Dosissteigerung: 2,60 Euro für Stufe 0 bis 6, 5,21 Euro für Stufe 7 bis 11; Erhaltung: 11,16 Euro) ergeben sich für die Palforzia® Packung zur initialen Aufdosierung Kosten von 12,48 Euro, für die Packung der Dosissteigerung Stufe 0 bis Stufe 6 Kosten von 53,73 Euro, für die Packung der Dosissteigerung Stufe 7 bis Stufe 11 Kosten von 98,14 Euro und für die Packung der Erhaltungstherapie Kosten von 199,66 Euro (Tabelle 3-12).

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten**

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ können weder Behandlungsmodus noch Behandlungsdauer für die zVT angegeben werden.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Palforzia®	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie (1. Jahr)	Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion	1	1
		Orale Hyposensibilisierungsbehandlung bei Therapieeinleitung, Nachbeobachtung von mindestens 20 Minuten Dauer (nach Dosis 1-3 innerhalb der initialen Aufdosierung)	3x bei der initialen Aufdosierung	3
		Orale Hyposensibilisierungsbehandlung, Nachbeobachtung von mindestens 60 Minuten Dauer (nach Gabe der letzten Dosis am Tag der initialen	1x bei der initialen Aufdosierung	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Aufdosierung, nach Gabe der ersten Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe)	12x bei der Dosissteigerung	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion	1	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-13 sind der Produktinformation von Palforzia® zu entnehmen (1).

Laut Produktinformation muss allen Patienten, die eine Palforzia® Therapie erhalten, Adrenalin zur Selbstinjektion verordnet werden.

Die initiale Aufdosierung sowie die Verabreichung der jeweils ersten Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe ist in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung (ambulant oder stationär) unter ärztlicher Aufsicht durchzuführen. In der initialen Aufdosierung werden 4 unterschiedliche Dosen verabreicht. Die Dosissteigerung ist in 12 Dosisstufen eingeteilt. Die Erhaltungstherapie kann nach Beendigung der Dosissteigerung zu Hause durchgeführt werden.

Zwischen allen Dosen der initialen Aufdosierung sollen die Patienten nach Verabreichung von Palforzia® 20 bis 30 Minuten beobachtet werden. Nach der letzten Dosis der initialen Aufdosierung sowie nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe soll eine Nachbeobachtung der Patienten von mindestens 60 Minuten erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion</b>	
FASTJEKT Junior Autoinjektor (2 Stück pro Packung); Injektionslösung in einem Fertigpen	105,19 € <sup>a</sup>
<b>Initiale Aufdosierung</b>	
Orale Hyposensibilisierungsbehandlung (Desensibilisierung) bei Therapieeinleitung. Nachbeobachtung von mindestens 20 Minuten Dauer (nach Dosis 1-3 innerhalb der initialen Aufdosierung)	7,40 €
Orale Hyposensibilisierungsbehandlung (Desensibilisierung). Nachbeobachtung von mindestens 60 Minuten Dauer (nach Gabe der letzten Dosis am Tag der initialen Aufdosierung)	18,62 €
<b>Dosissteigerung</b>	
Orale Hyposensibilisierungsbehandlung (Desensibilisierung). Nachbeobachtung von mindestens 60 Minuten Dauer (nach Gabe der ersten Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe)	18,62 €
a: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Es wird empfohlen, den Patienten zwei Pens zu verschreiben (3). Stand Lauer-Taxe: 01. Dezember 2024 Stand EBM: 2024/Q4	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Laut Produktinformation muss den Patienten, die eine Palforzia<sup>®</sup>-Therapie erhalten, zusätzlich Adrenalin zur Selbstinjektion verordnet werden (1). Die Angabe zu den Kosten des Adrenalininjektionsprodukts zur Selbstinjektion (FASTJEKT Junior Autoinjektor) wurde der Lauer-Taxe (Stand: 01. Dezember 2024) entnommen. Die übliche pädiatrische Dosierung bei Kindern mit 7,5 – 25 kg Körpergewicht für die allergische Notfallbehandlung entspricht 150 µg Epinephrin (Adrenalin) intramuskulär mit dem Autoinjektor injiziert (3). Diese Dosierung ist geeignet für die Gruppe der Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren. In Abhängigkeit vom Körpergewicht des Kindes ist in Erwägung zu ziehen, auch andere Formen injektiblen Adrenalins zu verwenden. Bei Kindern mit mehr als 25 kg Körpergewicht sollte eine höhere Dosierung verabreicht werden (hierfür steht beispielsweise der ANAPEN Autoinjektor mit 300 µg Epinephrin (Adrenalin) pro Einmaldosis zur Verfügung). Die Berücksichtigung der niedrigeren für die Patientengruppe geeignete Dosierung (FASTJEKT Junior Autoinjektor) führt zu einer zusätzlichen GKV-Leistung in Höhe von 105,19 €.

Die Angaben zur ärztlichen Honorierung wurden den GOPs (Gebührenordnungspositionen) 30133 und 30134 aus dem EBM mit Stand vom 4. Quartal 2024 dargestellt (4). Für die Verabreichung und Nachbeobachtung der ersten drei Dosen in der initialen Aufdosierung wurde die GOP 30133 herangezogen. Für die Verabreichung und Nachbeobachtung der letzten Dosis in der initialen Aufdosierung und der jeweils ersten Dosis der Dosissteigerungen wurde die GOP 30134 herangezogen. Die genannten GOPs decken die notwendigen Leistungen bei Anwendung von Palforzia<sup>®</sup> ab und führen zu einer zusätzlichen GKV-Leistung in Höhe von

7,40 € (GOP 30133) bzw. 18,62 € (GOP 30134) pro Einzelleistung (insgesamt 264,26 €) und entsprechen inklusive der Bereitstellung eines Adrenalin Autoinjektors zusätzlichen GKV-Leistung in Höhe von 369,45 € für das 1. Jahr.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Palforzia®	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie (1. Jahr)	Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion: FASTJEKT Junior Autoinjektor (2x)	105,19 € <sup>a</sup>
		Orale Hyposensibilisierungsbehandlung bei Therapieeinleitung, Nachbeobachtung von mindestens 20 Minuten Dauer (nach Dosis 1-3 innerhalb der initialen Aufdosierung)	22,20 €
		Orale Hyposensibilisierungsbehandlung, Nachbeobachtung von mindestens 60 Minuten Dauer (nach Gabe der letzten Dosis am Tag der initialen Aufdosierung, nach Gabe der ersten Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe)	242,06 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion: FASTJEKT Junior Autoinjektor (2x)	105,19 € <sup>a</sup>
Quelle: Stallergenes GmbH (2) a: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Es wird empfohlen, den Patienten zwei Pens zu verschreiben (3). Stand Lauer-Taxe: 01. Dezember 2024 Stand EBM 2024/Q4			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Palforzia®	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	1. Jahr: 2.183,74 €	105,19 € <sup>a</sup> (Adrenalin) 264,26 € (EBM)	0 €	2.553,19 €

<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Beobachtendes Abwarten	Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	Nicht bezifferbar.	105,19 € <sup>a</sup> (Adrenalin)	Nicht bezifferbar.	105,19 € <sup>a</sup> (Adrenalin)
<p>Quelle: Stallergenes GmbH (2)</p> <p>a: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Es wird empfohlen, den Patienten zwei Pens zu verschreiben (3).</p> <p>EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab.</p> <p>Stand Lauer-Taxe 01. Dezember 2024</p> <p>Stand EBM: 2024/Q4</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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 Anwendung von Palforzia® hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen (1).

#### **Aktuelle Versorgungssituation**

Bis zur Zulassung von Palforzia® im hier vorliegenden Anwendungsgebiet existierte keine zugelassene Therapie für die Behandlung der Ursache einer Erdnussallergie für Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit einer bestätigten Diagnose einer Erdnussallergie. Der aktuelle Versorgungsstandard für Kleinkinder mit Erdnussallergie beschränkt sich daher auf eine aktive und strikte Erdnusskarenz und die Behandlung der allergischen Symptome nach einer versehentlichen Exposition (5, 6). Die Erdnusskarenz erfordert die permanente Wachsamkeit, insbesondere der Eltern des Patienten und ggf. dessen sozialen Umfelds. Eine strikte Erdnussvermeidung ist ein aktiver Prozess und mit einem hohen Aufwand verbunden. Diese Umstellung des alltäglichen Lebens ist für die meisten Patienten lebenslang notwendig.

### **Kontraindikationen**

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

### **Therapieabbrüche**

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON) sollte die Therapie mit Palforzia® dauerhaft abgebrochen werden, falls während der Studie bei den Probanden z.B. schwerwiegende Symptome (CoFAR (engl. Consortium for Food Allergy Research) Grad 3) oder lebensbedrohliche Symptome (CoFAR Grad 4) aufgetreten wären oder sich fehlende Adhärenz bei den Patienten zeigte (siehe Abschnitt 9.3.3 im Studienreport (7)). Ebenso konnte die Therapie abgebrochen werden, wenn beispielsweise nach Einschätzung des Studienarztes ein Therapieabbruch im Interesse der Probanden war (siehe Abschnitt 5.3 im Studienprotokoll (8)). Zudem konnten die Probanden sich jederzeit dazu entscheiden, die Teilnahme an der Studie zu beenden. Im Studienverlauf wurde die Therapie von 15,3 % der mit Palforzia® behandelten Probanden und von 6,2 % der Probanden unter Placebo abgebrochen (siehe Tabelle 14.1.1.1 in Abschnitt 10.1 im Studienreport (7)). Bei 5,1 % der Probanden wurde die Therapie mit Palforzia® aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Weitere 5,1 % der Probanden unter Palforzia® brachen die Therapie durch Rücknahme der Einwilligung ab. Es erfolgte kein Therapieabbruch wegen Protokollverletzungen.

Auf Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel Palforzia® bei der Therapie von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren mit geringen Auswirkungen auf den Versorgungsanteil erwartet.

### **Patientenpräferenzen**

Bei einer Immuntherapie besteht ein natürliches Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen als Nebenwirkung der Behandlung, da die Patienten gegen das verabreichte Allergen allergisch sind. Dass diese Art der Therapie dennoch standardmäßig eingesetzt wird, verdeutlicht, dass der Nutzen im Sinne des Zugewinns an Kontrolle und des verminderten Risikos einer allergischen Reaktion nach versehentlicher Exposition, das erhöhte Risiko behandlungsbedingter allergischer Reaktionen bei qualitätsgesicherter Anwendung überwiegt. Vor der Behandlung mit Palforzia® müssen Patienten (9-11) bzw. deren Eltern über die zu erwartenden, potenziellen Nebenwirkungen vom behandelnden Arzt aufgeklärt werden. So herrscht bereits bei Behandlungsbeginn ein Bewusstsein für die Nebenwirkungen und die Bereitschaft, expositionsbezogene Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, um einen zukünftigen Gesamtnutzen zu erzielen, welcher in pivotalen Studien belegt wurde. Es handelt sich demnach bei den mit Palforzia® behandelten Patienten vermutlich um solche, die stark von Einschränkungen durch ihre Erdnussallergie betroffen sind. Darüber hinaus werden einige wenige Patienten im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren aufgrund von zu starken Nebenwirkungen die Therapie abbrechen, was erfahrungsgemäß bereits in der initialen Aufdosierungsphase oder früh während der Dosissteigerung erfolgt.

Schon in den Studien ARC003 (PALISADE), ARC004 und ARC010, welche zur Nutzenbewertung von Palforzia® für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Erdnussallergie herangezogen wurden, wiesen die Probanden wie deren Eltern eine hohe Behandlungszufriedenheit auf und eine Mehrzahl der Studienteilnehmer (Probanden und Eltern) gaben an, Palforzia® weiterzuempfehlen (12, 13). Aufgrund der gegenüber der Anwendung bei Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren verbesserten Sicherheit und der höheren Wirksamkeit, auf welche die Ergebnisse der Phase 3-Studie ARC005 (POSEIDON) bei der Therapie von Kleinkindern im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren hindeuten, kann eine mindestens gleichwertige Patientenpräferenz in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet erwartet werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der von Patienten empfundene Nutzen von Palforzia® das erhöhte Risiko erwarteter behandlungsbedingter allergischer Reaktionen überwiegt, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel ohnehin von leichtem Schweregrad sind (siehe Modul 4).

### **Versorgungsbereich**

Palforzia® muss unter der Aufsicht von Ärzten, die für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert sind, verabreicht werden: Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe müssen unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist, verabreicht werden. Beim hier vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Indikationserweiterung, sodass die Behandlung mit Palforzia® in entsprechenden Gesundheitseinrichtungen bereits etabliert ist. Weitere Dosen können im weiteren Therapieverlauf ohne ärztliche Aufsicht eingenommen werden.

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

Eine Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile durch die oben genannten Faktoren ist wahrscheinlich. Auf Basis von Erfahrungen nach der Erstzulassung von Palforzia® zur Behandlung von Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Erdnussallergie, für die Palforzia® seit Oktober 2021 zur Verfügung steht, wird davon ausgegangen, dass nur ein kleiner Teil der theoretisch für die Behandlung geeigneten Zielpopulation im Alter von 1 bis einschließlich 3 Jahren (siehe Abschnitt 3.2.4) tatsächlich mit Palforzia® behandelt wird. So kommen Patienten in der Regel erst dann für eine Therapie mit Palforzia® in Frage, wenn sie bereits eine schwere allergische Reaktion bis hin zur Anaphylaxie erlebt haben. Darüber hinaus zeigen einige wenige Patienten bereits bei der initialen Aufdosierung oder während der Dosissteigerungsphase zu starke Nebenwirkungen, aufgrund derer die Therapie abgebrochen wird.

Da das genaue Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren auf die Versorgungsanteile auf Basis der vorliegenden Informationen nicht adäquat abgeschätzt werden kann, kann auch die sich daraus ergebende Änderung der Jahrestherapiekosten nicht angegeben werden. Eine Reduktion der

Versorgungsanteile hätte jedoch auch insgesamt eine Reduktion der Jahrestherapiekosten zur Folge.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels Palforzia<sup>®</sup> entnommen (1). Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palforzia<sup>®</sup> wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 01. Dezember 2024) verfügbaren Daten berechnet.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA. Palforzia<sup>®</sup> EPAR-Produktinformation, Stand: 01.2025. 2025.
2. Stallergenes GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2024.

3. Bioprojet Deutschland GmbH. Fachinformation Anapen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung; Stand: Juli 2023. 2023.
4. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2024. 2024.
5. 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.
6. 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.
7. Aimmune Therapeutics. Clinical Study Report: Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON). 2022.
8. Aimmune Therapeutics. Clinical Study Protocol: Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON). 2021.
9. PEI. Palforzia Booklet 12-17\_DE\_V1.0; Stand: Juni 2021.2021.
10. PEI. Palforzia BP Leitfaden\_DE\_V1.0; Stand: Juni 2021.2021.
11. PEI. Palforzia Booklet 7-11\_DE\_V1.0; Stand: Juni 2021. 2021.
12. G-BA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Aimmune Therapeutics GmbH, AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea L.*, semen (Erdnüsse) (Palforzia®), Modul 3A, Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666. 2021.
13. 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.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen inklusive Verweise wurden der Produktinformation von Palforzia<sup>®</sup> entnommen (1).

#### **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<sup>®</sup> 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 3-17, Tabelle 3-18, Tabelle 3-19, Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21 dargestellt.

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

#### *Initiale Aufdosierungsphase*

Die initiale Aufdosierung erfolgt an einem einzigen Tag unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit der Möglichkeit, potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandeln zu können. Die initiale Aufdosierung erfolgt innerhalb eines Tages in der angegebenen Reihenfolge, beginnend mit einer Dosis von 0,5 mg

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

Tabelle 3-17: 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 3-18: 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<sup>®</sup> 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.

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 einschließlich 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 3-19).

#### 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 3-20). Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung gegeben, in der potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können. Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können.

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

Alle Dosisstufen entsprechend Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 müssen in dieser Reihenfolge und in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht werden, sofern sie vertragen werden. Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden. Die Patienten dürfen die Dosissteigerung nicht schneller als in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 dargestellt durchlaufen.

Tabelle 3-19: 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

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 3-20: 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

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 3-19 und Tabelle 3-20 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 3-21: 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 einschließlich 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.

*Anweisungen zur Dosisänderung*

Dosisänderungen sind während der initialen Aufdosierung nicht geeignet.

Eine vorübergehende Dosisänderung von Palforzia® kann für Patienten erforderlich sein, die während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase Allergiesymptome entwickeln, oder aus praktischen Gründen des Patientenmanagements. Auf allergische Reaktionen, einschließlich gastrointestinaler Reaktionen, welche schwer, rezidivierend, oder beeinträchtigend sind oder, während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase länger als 90 Minuten andauern, hat eine proaktive Dosisanpassung zu erfolgen. Anhand einer klinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt sollte die jeweils beste Vorgehensweise für den einzelnen Patienten bestimmt werden. Dies kann eine Beibehaltung der Dosisstufe über mehr als 2 Wochen, eine Dosis-Reduktion oder ein Aussetzen der Palforzia®-Dosen sein.

*Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen*

Versäumte Palforzia®-Dosen können ein erhebliches Risiko für die Patienten darstellen, da sie den Verlust der Desensibilisierung zur Folge haben können. Für das Vorgehen bei versäumten Einnahmen gelten die in Tabelle 3-22 angegebenen Richtlinien.

Tabelle 3-22: Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen

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

Nach einer Dosisreduktion aufgrund versäumter Dosen ist die Dosissteigerung wie in der Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 beschrieben wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Palforzia®-Therapie bei Kindern 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 (engl. 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

- 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.

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

Palforzia<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>-Dosis erwogen werden. Tabelle 3-23 enthält Anleitungen zu empfohlenen Maßnahmen zur Minderung der mit Kofaktoren verbundenen Risiken während der Behandlung.

Tabelle 3-23: 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.

### Begleiterkrankungen

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

### Gastrointestinale Nebenwirkungen einschließlich eosinophiler Ösophagitis (EoE)

Für Patienten mit chronischen oder rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen kann eine Änderung der Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). EoE wurde im Zusammenhang mit Palforzia<sup>®</sup> 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.

## Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils für die Altersgruppe von 1 bis einschließlich 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 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 3-24 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 3-24: 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

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 einschließlich 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

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 ( $\leq 11$  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 einschließlich 3 Jahren

In der Palforzia<sup>®</sup>-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<sup>®</sup>-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<sup>®</sup> erhielten, im Vergleich zu 0 von 443 Probanden, die ein Placebo erhielten. Nach dem Absetzen von Palforzia<sup>®</sup> 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

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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung**

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung nach Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anaphylaxie/systemische allergische Reaktionen (Wichtiges identifiziertes Risiko)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC Abschnitt 4.2, SmPC Abschnitt 4.3, SmPC Abschnitt 4.4, und SmPC Abschnitt 4.8</li> <li>PL Abschnitt 2, PL Abschnitt 3 und PL Abschnitt 4</li> <li>Dosisstufen durch Begrenzung der Packungsgröße und</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fragebogen zur Nachbeobachtung von unerwünschten Wirkungen</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>Studie ARC008</li> </ul>

	<p>Verwendung verschiedenfarbiger Kapseln</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezeptpflichtige Medikamente</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Aufklärungsmaterial für Patienten und Eltern/Bezugspersonen und Patientenkarte</li> </ul>	<p>Erweiterung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit des Palforzia®-Schulungsmaterial</li> </ul>
Eosinophile Ösophagitis (EoE) (Wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.3, SmPC Abschnitt 4.4, und SmPC Abschnitt 4.8</li> <li>• PL Abschnitt 2 und PL Abschnitt 4</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Aufklärungsmaterial für Patienten und Eltern/Bezugspersonen</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen zur Nachbeobachtung von unerwünschten Wirkungen</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie ARC008 Erweiterung</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit des Palforzia®-Schulungsmaterial</li> </ul>
Möglicher Rebound nach Absetzen der Behandlung (Wichtiges potenzielles Risiko)	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2</li> <li>• PL Abschnitt 3</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie ARC008 Erweiterung</li> </ul>
Verwendung während der Schwangerschaft (fehlende Angaben)	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.6</li> <li>• PL Abschnitt 2</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Register für Schwangerschaften nach dem Inverkehrbringen</li> </ul>

Auswirkungen auf langfristige immunvermittelte Reaktionen (Fehlende Informationen)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie ARC008 Erweiterung
Quelle: Risk-Management-Plan (2) PL: Packungsbeilage, engl. Package leaflet; SmPC: engl. Summary of Product Characteristics.		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen in Abschnitt 3.4 sind der Fachinformation von Palforzia<sup>®</sup> sowie der EPAR (engl. European Public Assessment Report) Zusammenfassung des Risk-Management Plans entnommen (1-3).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA. Palforzia® EPAR-Produktinformation, Stand: 01.2025. 2025.
2. EMA. EU Risk Management Plan for PALFORZIA. Stand: 01.2025. 2025.
3. Aimmune Therapeutics. Fachinformation AR101. 2022.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Diagnose	Palforzia® ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 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.	Ja
2	Verabreichung unter ärztlicher Aufsicht	Dieses Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert sind, verabreicht werden (S. 3, Abschnitt 4.2). 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	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen (S. 3, Abschnitt 4.2).</p> <p>Die Behandlung mit Palforzia® wird in 3 aufeinanderfolgenden Phasen durchgeführt: initiale Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltung.</p> <p>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 (S. 3, Abschnitt 4.2).</p> <p>Die initiale Aufdosierung erfolgt an einem einzigen Tag unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit der Möglichkeit potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandeln zu können (S. 4 Abschnitt 4.2)</p> <p>Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung gegeben, in der potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können (S. 3f., Abschnitt 4.2).</p>	
3	Beobachtung und Überwachung nach Verabreichung	<p>Zwischen allen Dosen sollte ein Beobachtungszeitraum von 20 bis 30 Minuten liegen (S. 4, Abschnitt 4.2).</p> <p>Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden (S. 4, Abschnitt 4.2).</p> <p>Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie für eine Entlassung geeignet sind (S. 4, Abschnitt 4.2).</p> <p>Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können (S. 5, Abschnitt 4.2).</p>	Ja
4	Unterrichtung bzw. Schulung über	Die Patienten müssen angewiesen werden, an dem Tag, an dem sie ihre	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Symptome und Anwendung von Adrenalin	<p>Dosis in der spezialisierten Gesundheitseinrichtung erhalten, keine weitere Dosis zu Hause einzunehmen (S. 6, Abschnitt 4.2).</p> <p>Den Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, muss Adrenalin zur Selbstinjektion verordnet werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, jederzeit Adrenalin zur Selbstinjektion mit sich zu führen. Patienten, Angehörige und/oder Betreuende müssen darüber unterrichtet werden, wie sie die Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion erkennen und wie das Adrenalin zur Selbstinjektion (Adrenalin-Autoinjektor) richtig angewendet wird. Die Patienten müssen angewiesen werden, nach dessen Anwendung unverzüglich medizinische Hilfe zu suchen und bis zu einer ärztlichen Beurteilung die Behandlung abbrechen (S. 8, Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Patienten müssen geschult werden, um die Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen zu erkennen. Die Patienten, deren Angehörigen oder Betreuende müssen angewiesen werden, vor der Verabreichung der nächsten Dosis von Palforzia® einen Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome einer eskalierenden oder anhaltenden allergischen Reaktion auftreten (S. 8, Abschnitt 4.4).</p> <p>[...] Die Patienten müssen proaktiv über das mögliche erhöhte Anaphylaxie-Risiko bei Vorliegen solcher veränderbarer oder nicht veränderbarer Kofaktoren beraten werden (S. 8f., Abschnitt 4.4)</p>	

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben beziehen sich auf die Produktinformation von Palforzia® mit dem Stand von Januar 2025 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet*

*sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.*

### **1. Diagnose**

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

### **2. Verabreichung unter ärztlicher Aufsicht**

Palforzia® ist in der initialen Aufdosierung sowie für die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen. Bei der Behandlung mit Palforzia® sind Erdnussallergiker den Allergenen der Erdnuss ausgesetzt, die allergische Symptome verursachen. Daher sind bei diesen Patienten allergische Reaktionen auf dieses Arzneimittel zu erwarten. Palforzia® kann systemische allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie verursachen, die lebensbedrohlich sein können. Die ärztliche Aufsicht der Verabreichung ist daher eine zwingend erforderliche ärztliche Leistung, die bisher nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet ist.

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

### **3. Beobachtung nach Verabreichung**

Zwischen allen Dosen in der initialen Aufdosierung sollten die Patienten 20 bis 30 Minuten beobachtet werden. Nach der letzten Dosis müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang überwacht werden, bis sie entlassen werden können. Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können. Bei der Behandlung mit Palforzia® sind Erdnussallergiker den Allergenen der Erdnuss ausgesetzt, die allergische Symptome verursachen. Daher sind bei diesen Patienten allergische Reaktionen auf dieses Arzneimittel zu erwarten. Diese Reaktionen treten zumeist in den ersten 2 Stunden nach Einnahme der Dosis auf und sind gewöhnlich leicht oder mäßig ausgeprägt, es können jedoch auch schwerere Reaktionen auftreten. Die Beobachtung und Überwachung der Patienten sind über die EBM-Ziffer 30133 (oraler Hyposensibilisierung bei Therapieeinleitung) und EBM-Ziffer 30134 (orale Hyposensibilisierungsbehandlung) abgebildet.

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

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

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

Stand: 4. Quartal 2024 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. EMA. Palforzia® EPAR-Produktinformation, Stand: 01.2025. 2025.
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2024. 2024.