

AR101 (Erdnussallergie, 1 bis 3 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-04

Version: 1.0

Stand: 11.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1974

DOI: 10.60584/A25-04

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

AR101 (Erdnussallergie, 1 bis 3 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.01.2025

Interne Projektnummer

A25-04

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-04>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. AR101 (Erdnussallergie, 1 bis 3 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-04>.

Schlagwörter

AR101, Erdnuss-Hypersensitivität, Kleinkind, Kind – Vorschul-, Nutzenbewertung, NCT03736447

Keywords

AR101, Peanut Hypersensitivity, Infant, Child – Preschool, Benefit Assessment, NCT03736447

Medizinisch-fachliche Beratung

- Michael Barker

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabell Schellartz
- Lisa Junge
- Moritz Felsch
- Michaela Florina Kerekes
- Mandy Kromp
- Daniela Preukschat
- Dorothea Sow
- Carolin Weigel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

AR101 ist zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von AR101 kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung von AR101 hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.

Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Kinder mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 1 bis 3 Jahren

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs AR101 gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)

pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Barker, Michael	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.12
I 3.2 Studiencharakteristika	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.27
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.27
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.34
I 4.3 Ergebnisse	I.36
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.39
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.40
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.40
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.42
I 6 Literatur	I.44
I Anhang A Suchstrategien.....	I.48
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.49
I Anhang C Ergebnisse zu ergänzend dargestellten Endpunkten	I.53
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.54

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von AR101	I.6
Tabelle 3: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von AR101	I.11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. beobachtendes Abwarten.....	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	I.14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	I.16
Tabelle 8: Dosisstufen in der Screening- und Exit-DBPCFC in der Studie ARC005.....	I.22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	I.23
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	I.26
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	I.28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	I.35
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	I.37
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: AR101 vs. beobachtendes Abwarten	I.40
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von AR101 im Vergleich mit beobachtendem Abwarten.....	I.42
Tabelle 16: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.42
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	I.49
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	I.51
Tabelle 19: Häufige schwere UEs– RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	I.51
Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	I.52
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	I.53

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Studiendesign der Studie ARC005	I.19

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CoFAR	Consortium for Food Allergy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBPCFC	Double-blind placebo-controlled Food Challenge
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IgE	Immunglobulin-E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PRACTALL	Practical Allergy
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs AR101 gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von AR101 im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von AR101

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Anwendung von AR101 hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen. c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen über die diätetischen Vorgaben/Empfehlungen informiert wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei versehentlicher Exposition bei klinischer Notwendigkeit der Einsatz von Notfallmedikation in beiden Armen möglich ist.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass RCTs, in denen alle Behandlungsphasen von AR101 (initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltungsphase) durchlaufen werden und deren Studiendauer über 6 Monate hinausgeht, Aussagen zu Kurzeffekten erlauben. Für langfristige Aussagen, auch zur Nachhaltigkeit von Effekten, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch eine Studiendauer von 2 bis 3 Jahren erforderlich.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der keine Einschränkung der Mindeststudiendauer bei den Einschlusskriterien vornimmt.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ARC005 herangezogen. Die Studie ARC005 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von AR101 mit Placebo. Eingeschlossen wurden Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen. Die Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen musste im Rahmen einer DBPCFC (Double-blind placebo-controlled Food Challenge) beim Screening bestätigt werden, d. h. eine Entwicklung von altersentsprechenden dosislimitierenden Allergiesymptomen bei > 3 mg bis ≤ 300 mg Erdnussprotein. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte gemäß der für kleine Kinder angepassten Practical-Allergy(PRACTALL)-Leitlinie. Insgesamt wurden 146 Kinder im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit AR101 (N = 98) oder mit Placebo (N = 48) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Europa).

Die Dosierung von AR101 erfolgte entsprechend der Fachinformation. Im Kontrollarm erfolgte eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos. Während der gesamten Studiendauer mussten die Kinder aus beiden Studienarmen eine erdnussvermeidende Diät einhalten.

Das Dosierungsschema von AR101 unterteilte sich in 3 Phasen: initiale Dosisescalation (2 Tage), Dosissteigerung (24 bis 40 Wochen) und Erhaltung (12 bis 24 Wochen). Kinder, die in der initialen Dosisescalationsphase nach Gabe der 3-mg-Dosis an Tag 1 oder nach der Gabe der konfirmatorischen 1 mg-Dosis an Tag 2 moderate oder schwere Symptome entwickelten, durften nicht in die Dosissteigerungsphase übergehen und brachen die Studie vorzeitig ab. Bei Kindern, welche die 1 mg-Dosis an Tag 2 der initialen Dosisescalation mit höchstens leichten, nicht dosislimitierenden Allergiesymptomen toleriert hatten, begann die Dosissteigerungsphase. In der Dosissteigerungsphase wurde die Medikation beginnend mit 1 mg täglich verabreicht und alle 2 Wochen bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 mg aufdosiert. Kinder, die innerhalb von 40 Wochen die Dosis von 300 mg über 2 Wochen nicht tolerierten, brachen die Studie vorzeitig ab. Nach Tolerieren der 300 mg-Dosis für 2 Wochen in der Dosissteigerungsphase erfolgte die erste Studienvisite der Erhaltungsphase, danach erfolgten Visiten im Abstand von 4 Wochen. Eine Dosisanpassung war während der Dosissteigerung und Erhaltung weitestgehend gemäß Fachinformation möglich. Schwere oder lebensbedrohliche allergische Reaktionen (Consortium for Food Allergy Research [CoFAR] Grad ≥ 3), eine schlechte Kontrolle oder anhaltende Verschlechterung einer sekundären atopischen Erkrankung (z. B. atopische Dermatitis, Asthma) oder die Entwicklung einer durch eine Biopsie bestätigten eosinophilen Ösophagitis konnten zu einem vorzeitigen Studienabbruch führen. In der Studie ARC005 war eine Dauer der gesamten Behandlungsphase (initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltung) von 12 Monaten vorgesehen. Die mediane Behandlungsdauer (initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltung) in Wochen war mit 53,1 vs. 55,2 in der Interventionsgruppe etwas kürzer als in der Kontrollgruppe. Nach Erreichen der maximalen

Dauer der Erhaltungsphase wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beendet und die Exit-DBPCFC durchgeführt.

Primärer Endpunkt in der AR005 war in Europa das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein bzw. in Nordamerika das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC mit nicht mehr als milden Symptomen. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu UEs erhoben.

Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in einigen Literaturquellen als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben. Allerdings erlaubt die DBPCFC keine hinreichend sicheren Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos, der Häufigkeit und der Schwere allergischer Reaktionen nach (versehentlicher) Erdnussexposition im weiteren außerklinischen Studienverlauf. Dies sind jedoch die entscheidenden patientenrelevanten Endpunkte. Somit werden die vom pU vorgelegten Endpunkte maximale Symptomschwere und Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen in der Exit-DBPCFC nicht per se als valides Surrogat für die Schwere und das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im weiteren außerklinischen Studienverlauf angesehen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie AR005 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ist als niedrig zu bewerten. Für die übrigen in der Bewertung herangezogenen Endpunkte ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, was aus den unvollständigen Beobachtungen eines Teils der Kinder resultiert: Von diesen brachen 15,3 % vs. 6,3 % die Studie vorzeitig ab. Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Hinweis, für alle anderen Endpunkte kann maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie AR005 traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen

Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus

ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und systemische allergische Reaktionen (UEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und systemische allergische Reaktionen (UEs) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere systemische allergische Reaktionen (schwere UEs)

In der Studie ARC005 traten keine schweren systemischen allergischen Reaktionen auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs AR101 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf Basis der vorliegenden Daten sind ausschließlich Aussagen zu Kurzeffekten möglich.

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für AR101 im Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von AR101.

Tabelle 3: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c	Zusatznutzen nicht belegt ^d

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die Anwendung von AR101 hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.
c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen über die diätetischen Vorgaben/Empfehlungen informiert wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei versehentlicher Exposition bei klinischer Notwendigkeit der Einsatz von Notfallmedikation in beiden Armen möglich ist.
d. Auf Basis der vorliegenden Daten sind ausschließlich Aussagen zu Kurzzeiteffekten möglich. In der für die vorliegende Bewertung relevanten Studie wurde die Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen im Rahmen einer Screening-DBPCFC bestätigt (Einschlusskriterium waren altersentsprechende dosislimitierende Allergiesymptome bei > 3 mg bis ≤ 300 mg Erdnussprotein). Es ist unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Kinder mit Erdnussallergie übertragbar sind, bei denen keine DBPCFC zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt wird und / oder die weniger schwer betroffen sind (d. h. altersentsprechende dosislimitierende Symptome in der DBPCFC erst bei > 300 mg zeigen). Gemäß Fachinformation wird keine DBPCFC gefordert.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von AR101 im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von AR101

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Anwendung von AR101 hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen. c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen über die diätetischen Vorgaben/Empfehlungen informiert wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei versehentlicher Exposition bei klinischer Notwendigkeit der Einsatz von Notfallmedikation in beiden Armen möglich ist.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass RCTs, in denen alle Behandlungsphasen von AR101 (initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltungsphase) durchlaufen werden und deren Studiendauer über 6 Monate hinausgeht, Aussagen zu Kurzzeiteffekten erlauben. Für langfristige Aussagen, auch zur Nachhaltigkeit von Effekten, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch eine Studiendauer von 2 bis 3 Jahren erforderlich [2].

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der keine Einschränkung der Mindeststudiendauer bei den Einschlusskriterien vornimmt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu AR101 (Stand zum 18.12.2024)
- bibliografische Recherche zu AR101 (letzte Suche am 09.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu AR101 (letzte Suche am 18.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu AR101 (letzte Suche am 18.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu AR101 (letzte Suche am 29.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
POSEIDON (ARC005 ^d)	ja	nein ^e	ja ^e	ja [3,4]	ja [5,6]	ja [7-9]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>e. Sponsor der Studie war Aimmune Therapeutics, Inc. Der pU (Stallergenes GmbH) ist Inhaber der Zulassung von AR101.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ARC005	RCT, doppelblind, parallel	<p>Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen <ul style="list-style-type: none"> ▫ erdnusspezifischer Serum-IgE-Antikörper ≥ 5 kU_A/l (innerhalb der letzten 12 Monate) ohne bekannte Erdnuss-Aufnahme in der Vorgeschichte oder ▫ dokumentierte ärztliche Diagnose einer IgE-vermittelten Erdnussallergie mit Allergiesymptomen^b innerhalb von 2 Stunden nach einer bekannten oralen Exposition gegenüber Erdnüssen oder erdnusshaltigen Nahrungsmitteln <u>und</u> einem Quaddeldurchmesser im Hautpricktest auf Erdnuss, der ≥ 3 mm größer ist als die Negativkontrolle, oder einem erdnusspezifischen Serum-IgE-Antikörper $\geq 0,35$ kU_A/l (innerhalb der letzten 12 Monate) ▪ altersspezifische dosislimitierende Symptome bei > 3 mg bis ≤ 300 mg Erdnussprotein während der Screening-DBPCFC^{c, d} 	AR101 (N = 98) Placebo (N = 48)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 42 Tage (einschließlich 2 Tage Screening-DBPCFC^{c, d}) ▪ geplante Behandlung: ca. 12 Monate <ul style="list-style-type: none"> ▫ initiale Dosisescalation: 2 Tage ▫ Dosissteigerung: 24-40 Wochen^e ▫ Erhaltung: 12-24 Wochen^f ▪ Exit-DBPCFC^{c, d}: 2 Tage ▪ Sicherheitsbeobachtung: bis zu 1 Jahr^{g, h} 	14 Zentren in USA und 9 Zentren in Europa (Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich) 11/2018–07/2022	<p>primär: in Europa Tolerieren von 1000 mg (kumulativ 2043 mg) bzw. in Nordamerika Tolerieren von 600 mg (kumulativ 1043 mg) Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC^{c, d} mit nicht mehr als milden Symptomen</p> <p>sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die charakteristischen Anzeichen und Symptome von IgE-vermittelten allergischen Reaktionen sind im Allgemeinen objektiv und betreffen die Zielorgane Haut, Magen-Darm-Trakt, obere / untere Atemwege, Herz-Kreislauf-System oder eine Kombination von Zielorganen.</p> <p>c. Vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation sowie am Ende der Erhaltungsphase wurde jeweils eine doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (Screening- bzw. Exit-DBPCFC) durchgeführt (zur Beschreibung siehe Fließtext).</p> <p>d. gemäß für kleine Kinder angepassten PRACTALL-Leitlinie [10,11], LEAP Studienprotokoll [12] und der Leitlinie von der Adverse Reactions to Foods Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology workgroup (zur Beschreibung siehe Fließtext).</p> <p>e. Die Untergrenze bezieht sich auf die Dauer, die benötigt wird, wenn alle Dosissteigerungsstufen planmäßig durchlaufen werden; Kinder, die innerhalb von 40 Wochen die Dosis von 300 mg über 2 Wochen nicht tolerierten, brachen die Studie vorzeitig ab.</p> <p>f. Die Erhaltung sollte mindestens 12 Wochen andauern und abhängig von der Dauer der Dosissteigerung zu einer Dauer der gesamten Behandlungsphase (initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltung) von 12 Monaten führen.</p> <p>g. Für Kinder, die die Studie frühzeitig abbrechen, erfolgte eine Nachbeobachtung 14 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation. Kinder mit anhaltenden UEs bei einem früheren Abbruch wegen UEs wurden mindestens 30 Tage, bis zur Auflösung des UEs oder bis zum Rückzug der Einwilligung nachbeobachtet. Spezifische gastrointestinale Ereignisse wurden mindestens 6 Monate oder bis zum Rückzug der Einwilligung nachbeobachtet, chronische oder rezidivierende gastrointestinale Ereignisse wurden bis zu 1 Jahr, Auflösung des UEs oder bis zum Rückzug der Einwilligung (was zuerst auftrat) nachbeobachtet.</p> <p>h. Kinder, die alle Behandlungsphasen mit einer Dauer von ca. 12 Monaten im Rahmen der ARC005 abgeschlossen hatten, konnten weiterhin verblindet die Studienmedikation erhalten und im Abstand von 4 Wochen Studienvisiten absolvieren, bis die Möglichkeit eines Übergangs in eine Extensionsstudie am Studienzentrum möglich war. In der offenen Extensionsstudie ARC008 hatten Kinder aus der Studie ARC005 die Möglichkeit, AR101 als Studienmedikation zu erhalten [13,14].</p> <p>DBPCFC: Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; IgE: Immunglobulin E; kU_A: Kilo-Units of Allergen-specific IgE; LEAP: Learning Early About Peanut Allergy; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PRACTALL: Practical Allergy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ARC005	<p>AR101 oral, in Trägernahrungsmittel gemischt</p> <p>1. initiale Dosisescalation^a (2 Tage)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1: 0,5 / 1 / 1,5 / 3 mg in aufsteigender Dosierung alle 20–30 Minuten ▫ Tag 2: 1 mg <p>2. Dosissteigerung (24–40 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ täglich: Dosiserhöhungen in 2-wöchigen Intervallen bis eine tägliche Dosierung von 300 mg erreicht wurde: 1 / 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg <p>3. Erhaltung (12–24 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ täglich: 300 mg 	<p>Placebo</p> <p>gleiche Verabreichung wie im Interventionsarm</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Temporäre Abweichungen vom geplanten Dosischema waren in der Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase aufgrund von auftretenden allergischen Reaktionen, chronischen oder wiederkehrenden gastrointestinalen Symptomen, einer Verschlechterung von Asthma oder chronischer atopischer Erkrankungen erlaubt (Dosisreduktion oder Dosisverzögerung^b). ▪ Studienabbruch bei <ul style="list-style-type: none"> ▫ schweren oder lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen (CoFAR Grad ≥ 3), ▫ schlechter Kontrolle oder anhaltender Verschlechterung einer sekundären atopischen Erkrankung (z. B. atopische Dermatitis, Asthma), ▫ der Entwicklung einer durch eine Biopsie bestätigten eosinophilen Ösophagitis, ▫ dosislimitierenden, moderaten oder schweren Symptomen in der initialen Dosisescalation, ▫ nicht-Tolerieren von 300 mg/Tag für ≥ 2 Wochen in der Dosissteigerung oder ▫ einer Behandlung mit Notfallmedikation 	
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosierter Kortikosteroideinnahme^c (z. B. 1–2 mg/kg Prednison oder Äquivalent für > 3 Tage) ▪ Immuntherapie gegen eine Nahrungsmittelallergie ▪ orale Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumkanalblocker oder trizyklische Antidepressiva bei Studieneinschluss und während der Studie ▪ monoklonale Antikörper oder andere immunmodulatorische Arzneimittel (einschließlich immunsuppressiver Medikamente) 6 Monate vor und während der Studie ▪ Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, innerhalb 5 Halbwertszeiten vor dem ersten Tag der initialen Dosisescalation, Haut-Pricktest oder der DBPCFC <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder sollten eine erdnussvermeidende Ernährung einhalten. ▪ prophylaktische Gabe von H1- oder H2-Antihistaminika, Protonenpumpeninhibitoren, inhalativen Beta-Adrenozeptor-Agonisten^d ▪ systemische Kortikosteroide > 3 Wochen 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis ▪ topische Steroide ▪ wenn indiziert, Behandlung von akuten allergischen Reaktionen mit Antihistaminika, Adrenalin^e, i. v.-Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonist, Sauerstoff, Glukokortikoiden ▪ symptomatische Behandlung bei chronischen und / oder wiederkehrenden UEs (z. B. H1- oder H2-Histaminblocker, Protonenpumpeninhibitoren, Beta-Adrenozeptor-Agonisten)^f 	
a.	<p>Kinder, welche die 3-mg-Dosis an Tag 1 toleriert hatten, erhielten an Tag 2 erneut eine 1-mg-Dosis. Die Dosierung an Tag 2 konnte bei Sicherheitsrisiken (z. B. bei einer zwischenzeitlich aufgetretenen Erkrankung) bis zu 7 Tage nach Tag 1 verzögert werden. Bei Kindern, welche die 1-mg-Dosis mit höchstens leichten, nicht dosislimitierenden Allergiesymptomen toleriert hatten, begann die Dosissteigerungsphase. Kinder, die keine Dosis an Tag 1 oder Tag 2 toleriert hatten, brachen die Studie vorzeitig ab.</p>	
b.	<p>Bei Dosisverzögerungen von ≥ 15 aufeinanderfolgenden Tagen aus irgendeinem Grund während des Studienzeitraums (mit Ausnahme von Dosisverzögerungen aufgrund von chronischen oder wiederkehrenden gastrointestinalen UEs unter einer Dosisstufe ≤ 20 mg für ≤ 4 Wochen), wurden Kinder als Eskalationsversager gewertet und die Therapie abgebrochen.</p>	
c.	<p>tägliche Einnahme > 1 Monat innerhalb des vorangegangenen Jahres, 1 Behandlung in den letzten 6 Monaten oder ≥ 2 Behandlungen innerhalb des vorangegangenen Jahres mit einer Dauer von ≥ 1 Woche</p>	
d.	<p>Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, sollten 5 Halbwertszeiten des Medikaments vor dem ersten Tag der initialen Dosisescalation, des Haut-Pricktests bzw. der DBPCFC abgesetzt werden.</p>	
e.	<p>Eltern / Betreuer ohne bereits vorhandenen Adrenalin-Autoinjektor wurde vor Einnahme der ersten Dosis ein Autoinjektor verschrieben.</p>	
f.	<p>Eine symptomatische Behandlung bei chronischen und / oder wiederkehrenden UEs war ergänzend zur Dosisreduktion (jedoch nicht als Ersatz für eine Dosisreduktion) erlaubt. Vor einer erneuten Dosisescalation sollte ein Versuch für ein Einstellen der symptomatischen Behandlung unternommen werden.</p>	
<p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Studiencharakteristika

Die Studie ARC005 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von AR101 mit Placebo. Eingeschlossen wurden Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen. Die Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen war definiert als eins der beiden folgenden Kriterien:

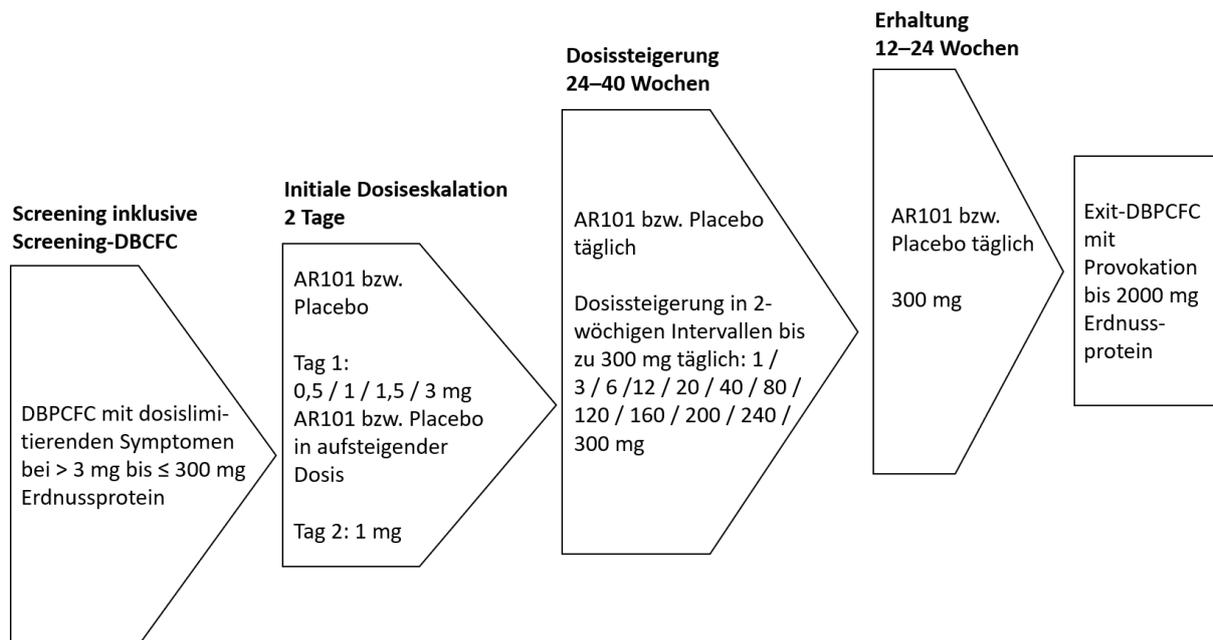
- 1) kein Verzehr von Erdnüssen in der Anamnese bekannt und Serumkonzentration ≥ 5 kU_A/l an erdnusspezifischen Immunglobulin-E(IgE)-Antikörpern innerhalb der letzten 12 Monate vor Randomisierung
- 2) ärztlich bestätigte Diagnose einer IgE-vermittelten Erdnussallergie mit Auftreten charakteristischer Anzeichen und Symptome einer Allergie innerhalb von 2 Stunden nach bekannter oraler Exposition mit Erdnüssen oder erdnusshaltigen Nahrungsmitteln und

einem um ≥ 3 mm größeren mittleren Quaddeldurchmesser nach einem Erdnuss-Hautpricktest im Vergleich mit der Negativkontrolle oder einer Serumkonzentration $\geq 0,35$ kUA/l an erdnusspezifischen IgE-Antikörpern innerhalb der letzten 12 Monate vor Randomisierung

Das 1. Kriterium wurde mit Amendment 1 des Studienprotokolls (etwa 6 Monate nach Studienbeginn) hinzugefügt. Zuvor war der Einschluss auf Kinder beschränkt, die die unter 2) aufgeführten Kriterien erfüllten. Die Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen musste in beiden Fällen im Rahmen einer DBPCFC (Double-blind placebo-controlled Food Challenge) beim Screening bestätigt werden (zur DBPCFC siehe Fließtext weiter unten), d. h. eine Entwicklung von altersentsprechenden dosislimitierenden Allergiesymptomen bei > 3 mg bis ≤ 300 mg Erdnussprotein. Die deutsche Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien beschreibt besonders die doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation als Standard in der Diagnose IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien [15]. Der Einschluss von Kindern, die Kriterium 1) erfüllten und eine bestätigte Diagnose einer Erdnussallergie durch die im Rahmen des Screenings durchgeführte DBPCFC hatten, ist somit sachgerecht. Die maximale Dosis, bis zu der Kinder altersentsprechende dosislimitierende Allergiesymptome entwickeln mussten, um in die Studie eingeschlossen zu werden, wurde im Amendment 1 des Studienprotokolls von 100 mg auf 300 mg erhöht und damit eine zusätzliche Dosisstufe eingeführt, um mehr Kindern die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen. Der Anteil der Kinder, die eine maximal tolerierte Dosis von 100 mg in der Screening-DBPCFC aufwiesen, bei der nächst höheren Dosis von 300 mg altersentsprechende dosislimitierende Symptome in der Screening-DBPCFC entwickelten und somit weniger stark von der Erdnussallergie betroffenen waren, lag bei 32 %.

Insgesamt wurden 146 Kinder im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit AR101 (N = 98) oder mit Placebo (N = 48) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Europa).

Die Dosierung von AR101 erfolgte entsprechend der Fachinformation [16]. Gemäß Fachinformation kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Allergiesymptomen nach der Einnahme von AR101 bei Kindern höher sein, wenn bestimmte Co-Faktoren (z. B. körperliche Anstrengung, leerer Magen, heiße Duschen/Bäder) vorliegen. Im Studienprotokoll finden sich dazu ebenfalls entsprechende Vorgaben. Im Kontrollarm erfolgte eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos.



DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge

Abbildung 1 Studiendesign der Studie ARC005

Das Dosierungsschema von AR101 unterteilte sich in 3 Phasen: initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltung (siehe Tabelle 7 und Abbildung 1). Kinder, die in der initialen Dosisescalationsphase nach Gabe der 3-mg-Dosis an Tag 1 oder nach der Gabe der confirmatorischen 1-mg-Dosis an Tag 2 moderate oder schwere Symptome entwickelten, durften nicht in die Dosissteigerungsphase übergehen und brachen die Studie vorzeitig ab. Bei Kindern, welche die 1-mg-Dosis an Tag 2 der initialen Dosisescalation mit höchstens leichten, nicht dosislimitierenden Allergiesymptomen toleriert hatten, begann die Dosissteigerungsphase. In der Dosissteigerungsphase wurde die Medikation beginnend mit 1 mg täglich verabreicht und alle 2 Wochen bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 mg aufdosiert. Die Initiierung einer neuen Dosisstufe erfolgte stets im Studienzentrum unter medizinischer Aufsicht. Die weitere tägliche Verabreichung bis zu einer neuen Dosisstufe erfolgte im häuslichen Umfeld. Kinder, die innerhalb von 40 Wochen die Dosis von 300 mg über 2 Wochen nicht tolerierten, brachen die Studie vorzeitig ab. Nach Tolerieren der 300-mg-Dosis für 2 Wochen in der Dosissteigerungsphase erfolgte die erste Studienvisite der Erhaltungsphase, danach erfolgten Visiten im Abstand von 4 Wochen. Eine Dosisanpassung war während der Dosissteigerung und Erhaltung weitestgehend gemäß Fachinformation möglich (siehe Tabelle 7). Schwere oder lebensbedrohliche allergische Reaktionen (Consortium for Food Allergy Research [CoFAR] Grad ≥ 3), eine schlechte Kontrolle oder anhaltende Verschlechterung einer sekundären atopischen Erkrankung (z. B. atopische Dermatitis, Asthma) oder die Entwicklung einer durch eine Biopsie bestätigten eosinophilen Ösophagitis konnten zu einem vorzeitigem Studienabbruch führen. Wenn jede Dosisescalationsstufe im

Abstand von 14 Tagen erreicht wurde und keine Dosisverzögerung oder Dosisreduktion mit anschließender Reeskalation notwendig war, konnte die Dosissteigerungsphase im Idealfall nach 24 Wochen abgeschlossen sein. Die Erhaltungsphase sollte in der Studie ARC005 mindestens 12 Wochen andauern und abhängig von der Dauer der Dosissteigerungsphase zu einer Dauer der gesamten Behandlungsphase (initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltung) von 12 Monaten führen. Nach Erreichen der maximalen Dauer der Erhaltungsphase wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beendet und die Exit-DBPCFC durchgeführt.

Während der gesamten Studiendauer mussten die Kinder eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Die Sorgeberechtigten waren angehalten, Symptome, die zwischen den Studienvisiten auftraten, in einem Patiententagebuch festzuhalten. Allergische Reaktionen bzw. unerwünschte Ereignisse (UEs) und die Einträge im Patiententagebuch wurden bei jeder Studienvisite überprüft. Allergische Reaktionen wurden im Studienzentrum nach festgelegten Kriterien erhoben und nach Schweregrad eingestuft (siehe Abschnitt I 4.1). Zur Behandlung von akuten allergischen Reaktionen konnten als Notfallmedikamente, wenn indiziert, Antihistaminika, Adrenalin, i. v.-Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonisten, Sauerstoff oder Glukokortikoiden eingesetzt werden. Eine prophylaktische Gabe von H1- oder H2-Antihistaminika, Protonenpumpeninhibitoren oder inhalativen Beta-Adrenozeptor-Agonisten war nicht erlaubt. Zudem mussten Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, rechtzeitig (5 Halbwertszeiten) vor dem ersten Tag der ersten Dosisescalation, des Haut-Pricktests bzw. der DBPCFC abgesetzt werden. Eine symptomatische Behandlung bei chronischen und / oder wiederkehrenden UEs war ergänzend zur Dosisreduktion (jedoch nicht als Ersatz für eine Dosisreduktion) erlaubt. Vor einer erneuten Dosisescalation sollte ein Versuch für ein Einstellen der symptomatischen Therapie unternommen werden.

Primärer Endpunkt in der ARC005 war in Europa das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein bzw. in Nordamerika das Tolerieren von 600 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC mit nicht mehr als milden Symptomen. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu UEs erhoben.

Kinder, die alle Behandlungsphasen mit einer Dauer von ca. 12 Monaten im Rahmen der Studie ARC005 abgeschlossen hatten, konnten weiterhin verblindet die Studienmedikation erhalten und im Abstand von 4 Wochen Studienvisiten absolvieren, bis die Möglichkeit eines Übergangs in eine Extensionsstudie am Studienzentrum bestand. In der offenen Extensionsstudie ARC008 hatten Kinder aus der Studie ARC005 die Möglichkeit, AR101 als Studienmedikation zu erhalten [13,14].

DBPCFC

Die DBPCFC ist eine doppelblinde, placebokontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst 2 Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. In der Studie ARC005 erhielten die Kinder im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag ein geschmacklich maskiertes Placebo mit einem Trägernahrungsmittel. Die Einnahme erfolgte in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden 2 DBPCFCs im Studienverlauf statt: zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde das Kind auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC der Studie ARC005 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 444 mg) provoziert (siehe Tabelle 8). In der Exit-DBPCFC wurde bis maximal 2000 mg (kumulativ 4043 mg) provoziert. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinflussen könnten, mussten etwa 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Medikaments vor dem Tag der DBPCFC abgesetzt werden. Die Kinder wurden während der Exit-DBPCFC von einer Studienärztin / einem Studienarzt medizinisch überwacht, die / der weder in ihre Behandlung im Rahmen der Studie noch in die Bewertung der im Rahmen der Studie auftretenden UEs involviert war. Die Erfassung und Einstufung des Schweregrads auftretender Symptome erfolgte für die Bewertung des Tolerierens einer jeweiligen Dosis in der DBPCFC gemäß der für kleine Kinder angepassten Practical Allergy (PRACTALL)-Leitlinie [10,11]. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftraten oder die entwickelten Symptome mild waren, nicht in mehr als 1 Organsystem auftraten, sich nicht verschlimmerten, sich ohne therapeutische Intervention innerhalb von 1 Stunde von selbst auflösten und kein objektives Keuchen enthielten.

Im Rahmen der Exit-DBPCFC wurden primäre und sekundäre Endpunkte erhoben. Die Einstufung des Schweregrads für die Endpunkte maximale Symptomschwere und Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (bis 2000 mg) (siehe Abschnitt I 4.1) erfolgte nach einem anderen Klassifikationssystem (CoFAR [17]) als bei der Erfassung der auftretenden Symptome für die Bewertung des Tolerierens einer jeweiligen Dosis in der DBPCFC (PRACTALL [11]). Das Klassifikationssystem nach PRACTALL wurde für kleine Kinder adaptiert [10].

Kinder, bei denen die Dosisescalationsphase 40 Wochen dauerte und die die 300-mg-Dosis über 2 Wochen nicht tolerierten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.

Tabelle 8: Dosisstufen in der Screening- und Exit-DBPCFC in der Studie ARC005

Screening / Exit DBPCFC	Dosis in mg	Kumulative Dosis Erdnussprotein (mg)	
		Screening-DBPCFC	Exit-DBPCFC
Screening (und Exit)	1	1	0 (oder 1) ^a
Screening und Exit	3	4	3 (oder 4)
Screening und Exit	10	14	13 (oder 14)
Screening und Exit	30	44	43 (oder 44)
Screening und Exit	100	144	143 (oder 144)
Screening und Exit	300	444	443 (oder 444)
Exit	600		1043 (oder 1044)
Exit	1000		2043 (oder 2044)
Exit	2000		4043 (oder 4044)

a. Nach Ermessen des Prüfpersonals konnten in der Exit-DBPCFC eine Dosis von 1 mg hinzugefügt werden. Dies betrifft 2 Kinder in der Placebogruppe.
 DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Das beobachtende Abwarten wurde in der Studie ARC005 operationalisiert als Einhaltung einer erdnussvermeidenden Diät. Zudem wurde aus Gründen der Verblindung ein Placebo im Kontrollarm verabreicht. Eine versehentliche Erdnussexposition wurde über ein spezielles Fallberichtsformular für eine Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. Die Dokumentation umfasste auch das Auftreten von allergischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer versehentlichen Erdnussexposition. Bei Indikation konnte in beiden Armen die Gabe von Notfallmedikation erfolgen (siehe Tabelle 7).

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ARC005 hinreichend umgesetzt.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Kinder in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	AR101 N ^a = 98	Placebo N ^a = 48
ACR005		
Alter [Jahre], MW (SD)	2 (1)	2 (1)
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
1 bis < 2	33 (34)	16 (33)
2 bis < 3	35 (36)	15 (31)
3 bis < 4	30 (31)	17 (35)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	42 / 58
Abstammung ^b , n (%)		
Asiatisch	18 (18)	11 (23)
Schwarz oder afroamerikanisch	4 (4)	2 (4)
Weiß	66 (67)	32 (67)
sonstige ^c	8 (8) ^d	3 (6) ^d
fehlend	4 (4)	4 (8)
geografische Region, n (%)		
Nordamerika	56 (57)	28 (58)
Europa	42 (43) ^d	20 (42) ^d
Ps-IgE [kUA/l] ^{e, f} , Median [Q1; Q3]	6,8 [2,3; 33,5]	30,0 [2,1; 69,7]
Ara h 2 IgE (kUA/l) ^g , Median [Q1; Q3]	5,2 [1,3; 25,4]	14,2 [1,8; 54,7]
Quaddeldurchmesser ^h [mm], Median [Q1; Q3]	9,0 [7,0; 13,5]	9,8 [6,8; 13,0]
maximal tolerierte Dosis in Screening-DBPCFC, n (%)		
Median [Q1;Q3]	30 [10; 100] ^d	30 [10; 47,5] ^d
MW (SD)	47,7 [40,4] ^d	38,2 [37,5] ^d
0,3 mg	0 (0)	0 (0)
1 mg	1 (1)	1 (2)
3 mg	13 (13)	8 (17)
10 mg	17 (17)	10 (21)
30 mg	32 (33)	17 (35)
100 mg	35 (36)	12 (25)
300 mg	0 (0)	0 (0)
Zeit seit der Diagnose einer Erdnussallergie [Monate], Median [Q1; Q3]	14,6 [6,9; 22,9]	13,1 [6,9; 28,4]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	AR101 N ^a = 98	Placebo N ^a = 48
Derzeitige oder frühere Allergien (exkl. Erdnuss) in der Vorgeschichte ^b , n (%)	90 (92)	41 (85)
allergische Rhinitis	13 (13)	10 (21)
Asthma	8 (8)	4 (8)
atopische Dermatitis	62 (63)	29 (60)
Diät / Nahrungsmittelallergien (außer Erdnuss)	71 (72)	33 (69)
andere	18 (18)	6 (13)
Anzahl der systemischen allergischen Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auf Erdnüsse im Leben, n (%)		
0	62 (63)	31 (65)
1	34 (35)	15 (31)
2	2 (2)	1 (2)
3	0 (0)	1 (2)
> 3	0 (0)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%) ⁱ	15 (15,3)	3 (6,3)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Die Kinder konnten mehr als einer Kategorie zugeteilt werden.</p> <p>c. beinhaltet die Kategorien: Amerikanisch-indianisch oder alaskischer Ureinwohner + Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner + andere, eigene Berechnung</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Die Werte für Erdnuss-spezifisches IgE wurden aufgrund von Laboranalyseverfahren auf 100 kU_A /l begrenzt</p> <p>f. basierend auf den Werten von 87 vs. 45 Kindern</p> <p>g. basierend auf den Werten von 86 vs. 45 Kindern</p> <p>h. Berechnet als Median des mittleren Quaddeldurchmessers und des mittleren Erythemdurchmessers unter Erdnussprovokation abzüglich des mittleren Quaddeldurchmessers und des mittleren Erythemdurchmessers unter Placeboprovokation (mittels Kochsalz).</p> <p>i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: UEs (6 vs. 0; diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und den Studienunterlagen sowie innerhalb der Studienunterlagen) und Rückzug der Einwilligung (5 vs. 1). In der Studie traten keine Todesfälle auf. Alle randomisierten Kinder haben mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten.</p> <p>DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; kU_A: Kilo-Units of Allergen-specific IgE; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Kinder in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Kinder; Ps-IgE: erdnusspezifisches Immunglobulin E; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die soziodemografischen Patientencharakteristika waren in der Studie ARC005 zwischen Interventions- und Kontrollgruppe weitestgehend ausgeglichen. Das mittlere Alter der Kinder lag bei 2 Jahren. Etwa 67 % der Kinder waren weißer und 20 % asiatischer Abstammung. Etwa

42 % der Kinder wurden in Europa und ca. 58 % in Nordamerika eingeschlossen. Sowohl der erdnusspezifische IgE (Median: 6,8 kU_A/l vs. 30,0 kU_A/l) als auch der Ara h 2 IgE (Median: 5,2 kU_A/l vs. 14,2 kU_A/l) waren in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe. Der Quaddeldurchmesser im Hautpricktest war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Median: 9,0 mm vs. 9,8 mm). Die mittlere maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein in der Screening-DBPCFC war in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (47,7 mg vs. 38,2 mg); ebenso der Anteil an Kindern, die eine Dosis von 100 mg tolerierte (36 % vs. 25 %). Im Median tolerierten Kinder aus beiden Armen in der Screening-DBPCFC maximal 30 mg Erdnussprotein. Der European Medicines Agency (EMA) lagen zusätzliche Analysen zu primären und relevanten sekundären Endpunkten unter Kontrolle von multiplen Baselinecharakteristika vor, darunter auch der erdnusspezifische IgE und der Ara h 2 IgE. Aus diesen Analysen schloss die EMA, dass die ungleiche Verteilung dieser Baselinecharakteristika zwischen Interventions- und Kontrollgruppe keine wesentlichen Auswirkungen auf primäre und relevante sekundäre Endpunkte hatte [7]. Im Interventionsarm brachen 15 Kinder (15,3 %), im Kontrollarm 3 Kinder (6,3 %) die Studie ab. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren UEs (6 vs. 0) und der Rückzug der Einwilligung (5 vs. 1). In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Studienverlauf

Das Behandlungsschema von AR101 setzt sich aus verschiedenen Phasen zusammen: initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltung (siehe oben).

In der Studie ARC005 betrug die mediane Dauer der initialen Dosisescalation in beiden Studienarmen jeweils 2 Tage, die Dosissteigerungsphase dauerte im Median 25,4 bzw. 26,5 Wochen, die Erhaltungsphase betrug 26,9 bzw. 26,7 Wochen. Die mediane Behandlungsdauer (initiale Dosisescalation, Dosissteigerung und Erhaltung) in Wochen war mit 53,1 vs. 55,2 in der Interventionsgruppe etwas kürzer als in der Kontrollgruppe.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ARC005	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ARC005 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus. Da die Studie ARC005 teilweise in Europa durchgeführt wurde, sei der europäische Versorgungskontext repräsentiert. Zwar sei die Verwendung von multinationalen klinischen Daten mit Unsicherheiten behaftet, jedoch gebe es in der Indikation der Erdnussallergie keine Hinweise darauf, dass die Herkunft der Probanden einen Einfluss auf den Therapieeffekt habe. Weiterhin sieht der pU sowohl die Natur der Erkrankung als auch die empfohlene Behandlung innerhalb Europas unter Berufung auf verschiedene Leitlinien und Positionspapiere als weitgehend vergleichbar an [18-25]. Der pU zitiert an dieser Stelle ebenfalls eine kanadische Leitlinie [26]. Zudem gibt der pU an, dass in Deutschland kein Register zu Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie zum Abgleich mit den Patientencharakteristika in der Studie ARC005 existiere.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs ≥ Grad 3
 - Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17], für systemische allergische Reaktionen nach European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [18] für alle anderen UEs nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
 - Abbruch wegen UEs
 - systemische allergische Reaktionen (UEs)
 - schwere systemische allergische Reaktionen (Schweregrad 3 gemäß EAACI-Kriterien [18]; schwere UEs)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität ^a	Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Systemische allergische Reaktionen (UEs) ^{d, e}	Schwere systemische allergische Reaktionen (schwere UEs) ^{d, f}	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)
ARC005	ja	ja	nein ^g	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. zur Beschreibung siehe Fließtext c. schwere UEs ≥ Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [18], für alle anderen UEs nach CTCAE. d. in Modul 4 A anaphylaktische Reaktion genannt; definiert gemäß angepasster Diagnosekriterien nach Sampson [27] e. Schweregrad 1 bis 3 (mild, moderat, schwer) gemäß modifizierten EAACI-Kriterien [18] f. Schweregrad 3 (schwer) gemäß modifizierten EAACI-Kriterien [18]; beinhaltet auch anaphylaktischen Schock g. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.</p> <p>CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen

In der Studie ARC005 mussten die Kinder während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Sorgeberechtigten angewiesen, das Studienzentrum innerhalb von 24 Stunden zu kontaktieren, unabhängig davon, ob eine unerwünschte Reaktion aufgetreten war. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studienvisite an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen wurde die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst.

Der pU legt im Modul 4 A Auswertungen zu allergischen Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen vor, die einen Teil des im Studienprotokoll prädefinierten Endpunkts „versehentliche und nicht-versehentliche Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen“ darstellen. Die Auswertungen zu allergischen Reaktionen infolge

einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Da die teilnehmenden Kinder eine erdnussvermeidende Diät einhalten und daher entsprechende Ereignisse nach bewusster Einnahme von Erdnüssen eigentlich nicht auftreten sollten, werden die Auswertungen zu allergischen Reaktionen infolge einer nicht-versehentlichen Exposition mit Erdnüssen nicht eingeschlossen. In der Studie sind diesen Überlegungen entsprechend auch keine allergischen Reaktionen infolge einer nicht-versehentlichen Exposition mit Erdnüssen aufgetreten.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht ein enger Zusammenhang zwischen Morbiditäts- und Nebenwirkungsendpunkten, da AR101 ein standardisiertes Erdnusspulver ist, also das Allergen selbst darstellt, durch dessen Gabe eine Desensibilisierung angestrebt wird. Die Einschätzung, ob eine Erdnussexposition erfolgte, basiert in der Studie ARC005 rein auf der Einschätzung des Sorgeberechtigten. Danach richtet sich auch, ob ein aufgetretenes allergisches Ereignis als allergische Reaktion aufgrund einer versehentlichen Erdnussexposition eingestuft wird (wenn eine Exposition von dem Sorgeberechtigten wahrgenommen wurde) oder als allergische Reaktion, die mit der Behandlung in Zusammenhang steht (wenn von dem Sorgeberechtigten keine Exposition wahrgenommen wurde), d. h. nur als UE. Diese Differenzierung ist mit Unsicherheit behaftet, beispielsweise dann, wenn die Interventionsgabe (AR101 bzw. Placebo) und die versehentliche Erdnussexposition / allergische Reaktion zeitlich nah beieinanderliegen. Dies führt zu einer reduzierten Aussagesicherheit für die Ergebnisse des Endpunkts allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen (siehe Abschnitt I 4.2).

Allergische Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen bilden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Morbidität ab. Auf der anderen Seite sind auch Analysen notwendig, die eine Betrachtung der Nebenwirkungen ohne diese Ereignisse ermöglichen. Geeignete Analysen liegen hierzu jedoch nicht vor. Es wird auf Basis der Angaben in Modul 4 A davon ausgegangen, dass die vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen (inkl. Ereignisse der Grunderkrankung) die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen enthalten (siehe weiter unten Abschnitt endpunktübergreifende Anmerkungen zu Nebenwirkungen). In Bezug auf die vom pU vorgelegten Auswertungen zu UEs ohne Berücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung ist unklar, welche UEs genau in diesen Analysen unberücksichtigt bleiben. Eine genaue Trennung bzw. Unterscheidung, ob es sich bei den auftretenden Ereignissen um allergische Reaktionen, die Ausdruck der Grunderkrankung und damit der Morbidität zuzuordnen sind, oder UEs handelt, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ohnehin nicht für jedes Ereignis hinreichend sicher möglich. Folglich werden Auswertungen zu Nebenwirkungen herangezogen, in denen Ereignisse der Grunderkrankungen enthalten sind. Es wird dennoch als sinnvoll erachtet, den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen als Morbiditätsendpunkt (zusätzlich) separat zu betrachten. In der Gesamtabwägung werden bei der

Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt „allergische Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen“ die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen berücksichtigt.

Es liegen zudem keine geeigneten Analysen vor, die Aussagen zu allergischen Reaktionen insgesamt – unabhängig von der Ursache (z. B. der vermuteten versehentlichen Exposition) – ermöglichen (siehe Abschnitt allergische Reaktionen). Da jedoch aus Patientensicht primär die erlebte allergische Reaktion unabhängig von der Ursache im Vordergrund steht, sind solche Auswertungen grundsätzlich als ergänzende Analyse sinnvoll und notwendig für die Nutzenbewertung.

Maximale Symptomschwere und Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (bis 2000 mg) in der Exit-DBPCFC

Der Endpunkt maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (maximal 2000 mg) wurden im Rahmen der Exit-DBPCFC erhoben (zur DBPCFC siehe Abschnitt I 3.2) und war definiert als maximaler Schweregrad der Symptome. Die Schweregradeinteilung für diesen Endpunkt erfolgte gemäß CoFAR [17], während für die Erfassung des Schweregrads auftretender Symptome für die Bewertung des Tolerierens einer jeweiligen Dosis in der DBPCFC die PRACTALL-Leitlinie [11] verwendet wurde. Das Klassifikationssystem nach PRACTALL wurde für kleine Kinder adaptiert [10]. Die Schweregrade gemäß CoFAR reichen von 1 (mild) bis 5 (Tod) [17]. Kindern, die keine Symptome entwickelten, wurde Grad 0 zugeordnet. Der Endpunkt Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (bis 2000 mg) in der Exit-DBPCFC entspricht der Merkmalsausprägung 0-keine Symptome des Endpunkts maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (maximal 2000 mg) in der Exit-DBPCFC. Die Auswertung erfolgte post hoc. Fehlende Werte der maximalen Symptomschwere in allen getesteten Dosen (maximal 2000 mg) in der Exit-DBPCFC wurden mit den Werten aus der Screening-DBPCFC ersetzt.

Bei der DBPCFC wird eine versehentliche Erdnussexposition unter medizinischer Überwachung simuliert, indem in kurzen zeitlichen Abständen aufsteigende Dosen an Erdnussprotein bzw. Placebo verabreicht werden. Im Falle von Asthma oder einer anderen bestehenden atopischen Erkrankung durften die Kinder in der Studie AR005 nur an der DBPCFC teilnehmen, wenn diese stabil war. Ebenfalls durften die Kinder für eine Teilnahme an der DBPCFC keine akute Erkrankung haben. Außerdem sollten Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, 5 Halbwertszeiten des Medikaments vor der DBPCFC abgesetzt werden. Im Alltag ist eine versehentliche Erdnussexposition allerdings zu jeglichem Zeitpunkt möglich, unabhängig davon, ob z. B. eine akute Erkrankung besteht.

Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in einigen Literaturquellen als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben [28,29]. Allerdings erlaubt die DBPCFC keine hinreichend sicheren Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos und der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach (versehentlicher) Erdnussexposition im weiteren außerklinischen Studienverlauf [28]. Dies ist jedoch einer der entscheidenden patientenrelevanten Endpunkte. Verschiedene Parameter (Co-Faktoren), wie z. B. Duschen, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität oder akute Erkrankungen können Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben [28,30,31]. Diese Co-Faktoren sind teils veränderbar / vermeidbar (z. B. sportliche Aktivität), teils nicht veränderbar / vermeidbar (wie Infekte) und führen dazu, dass Patientinnen und Patienten durch das Zusammenspiel der Faktoren im weiteren außerklinischen Studienverlauf (bzw. im Alltag) auf wesentlich geringere Erdnussmengen als in der Provokationstestung reagieren können. Auch wenn eine Menge von 2000 mg Erdnussprotein in Anbetracht der durchschnittlichen Mengen bei versehentlichen Erdnussexpositionen im Alltag (es gibt Angaben, dass diese bei ca. 125 mg liegen [32]) zunächst theoretisch bedeutsam erscheint, ist ein erfolgreiches Bestehen (in diesem Fall Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen bis 2000 mg) der DBPCFC somit nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im weiteren außerklinischen Studienverlauf anzusehen. Hinzu kommt, dass auch die Schwere einer allergischen Reaktion (hier die maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen bis maximal 2000 mg) keine Vorhersagen über die Schwere der nächsten allergischen Reaktion erlauben [28]. Dies ist ebenfalls einer der entscheidenden patientenrelevanten Endpunkte. In der Studie ARC005 wurden zudem allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnüssen als direkt patientenrelevanter Endpunkt erhoben (siehe oben). Die Ergebnisse der Endpunkte maximale Symptomschwere und Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen, die der pU der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome zuordnet, werden daher nur ergänzend im I Anhang C dargestellt.

Anaphylaktischer Schock

Ein anaphylaktischer Schock ist potenziell lebensbedrohlich und stellt damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der pU wertet den anaphylaktischen Schock als separaten Endpunkt der Endpunktkategorie Morbidität für eine schwere systemische allergische Reaktion aus (siehe unten). In die Auswertung des pU gehen zum einen Ereignisse ein, die unabhängig von der Studienmedikation – und damit im Zusammenhang mit der DBPCFC – auftraten. Darüber hinaus werden außerklinisch aufgetretene Ereignisse im Rahmen der Erhebung allergischer Reaktionen (siehe unten) in der Auswertung berücksichtigt. Die Einteilung des Schweregrads allergischer Reaktionen erfolgte im Rahmen der DBPCFC gemäß der für kleine Kinder angepassten PRACTALL-Leitlinie [10,11] (siehe Abschnitt I 3.2), im außerklinischen Alltag gemäß CoFAR [17]. Zur Erfassung wurden jeweils separate Fallberichtsformulare verwendet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der

anaphylaktische Schock nicht als separater Endpunkt herangezogen, da aufgetretene Ereignisse bereits über den eingeschlossenen Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen erfasst werden (siehe unten).

Endpunktübergreifende Anmerkungen zu Nebenwirkungen

Im Rahmen der DBPCFC aufgetretene allergische Reaktionen werden gemäß Studienprotokoll in den vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen nicht berücksichtigt, da bei der DBPCFC jeweils keine Studienmedikation verabreicht wird bzw. auftretende allergische Reaktionen der Gabe von Erdnussmehl in der Provokationstestung zugeordnet werden. Allergische Reaktionen während der DBPCFC, die Kriterien für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfüllten, wurden als mit der Studienmedikation zusammenhängend betrachtet.

Der pU legt im Dossier post hoc Auswertungen zu UEs mit und ohne Berücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung vor. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass alle allergischen Reaktionen auf Erdnüsse oder deren Allergene als erkrankungsbezogen betrachtet wurden. Dies bezog sich gemäß Angabe des pU nicht nur auf UEs, die abseits der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten, sondern auch auf UEs, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. In Bezug auf die vom pU vorgelegten Auswertungen zu UEs ohne Berücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung ist unklar, welche UEs genau in diesen Analysen unberücksichtigt bleiben. Zudem ist unklar, ob die vom pU prädefinierten UEs von besonderem Interesse, zu denen auch der Endpunkt allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zählt, in die Auswertungen zu nicht-schwerwiegenden UEs einfließen. Auf Basis der Beschreibung in Modul 4 A wird jedoch davon ausgegangen, dass die allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen in den Auswertungen zu Nebenwirkungen (inkl. Ereignisse der Grunderkrankung) enthalten waren. Eine genaue Trennung bzw. Unterscheidung, ob es sich bei den auftretenden Ereignissen um allergische Reaktionen, die Ausdruck der Grunderkrankung und damit der Morbidität zuzuordnen sind, oder UEs handelt, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ohnehin nicht für jedes Ereignis hinreichend sicher möglich. Somit werden Auswertungen zu UEs herangezogen, in denen Ereignisse der Grunderkrankungen enthalten sind.

Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird davon ausgegangen, dass diese grundsätzlich auch die krankheitsbezogene Morbidität abbilden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird es dennoch als sinnvoll erachtet, den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen als Morbiditätsendpunkt (zusätzlich) separat zu betrachten (siehe oben), wenn auch gemäß Angabe der Sorgeberechtigten wenige allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen aufgetreten sind (siehe Abschnitt I 4.3). Insgesamt sind auf Basis der vorliegenden Auswertungen Aussagen zu Nebenwirkungen sowie zum Schaden möglich.

Systemische und schwere systemische allergische Reaktionen (inklusive anaphylaktischer Schock)

Zur Einstufung von UEs als systemische allergische Reaktionen (vom pU auch als anaphylaktische Reaktionen oder Anaphylaxie bezeichnet) wurde eine modifizierte Version der Sampson-Kriterien verwendet [27]. UEs, die mehr als 1 Organsystem betrafen, wurden anhand dieser Kriterien als systemische allergische Reaktion eingestuft. Die Einteilung des Schweregrads erfolgte gemäß modifizierten EAACI-Kriterien (mild, moderat, schwer) [18]. Bei einem EAACI-Schweregrad von 3 lag eine schwere systemische allergische Reaktion vor. Eine derartige Reaktion konnte schwerwiegend oder potenziell lebensbedrohlich sein. Eine schwere anaphylaktische Reaktion umfasst auch den anaphylaktischen Schock. Die Erfassung systemischer allergischer Reaktionen erfolgte auf einem speziellen Fallberichtsformular.

Auf Basis der Fallberichtsformulare und der Beschreibung im Studienprotokoll wird davon ausgegangen, dass grundsätzlich auch systemische allergische Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen in die vorgelegten Auswertungen zu den systemischen allergischen Reaktionen eingingen, wenn sie wie oben beschrieben als solche eingestuft wurden [18,27].

Schwere UEs (nach CoFAR/EAACI/CTCAE)

Die Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen erfolgte nach CoFAR [17], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [18], für alle anderen UEs nach CTCAE [33]. Die Zusammenfassung von 3 verschiedenen Schweregradeinteilungen (CoFAR, EAACI und CTCAE) ist grundsätzlich mit Unsicherheit behaftet, insbesondere da das EAACI-Kriterium für eine schwere systemische allergische Reaktion (Hypoxie, Hypotension oder neurologische Beeinträchtigung) restriktiver erscheint als die entsprechenden Kriterien einer schweren Anaphylaxis gemäß CTCAE (symptomatischer Bronchospasmus, mit oder ohne Urtikaria; parenterale Intervention angezeigt; allergiebezogenes Ödem / Angioödem; niedriger Blutdruck) oder das allgemeine CoFAR-Kriterium (Symptome können Bronchospasmus mit Dyspnoë, schwere Abdominalschmerzen, Engegefühl im Hals mit Heiserkeit, transienten niedrigen Blutdruck oder andere Symptome beinhalten). Zudem liegen für einzelne PTs, die allergische Reaktionen darstellen (wie z. B. Diarrhö), in der CTCAE-Kategorisierung spezifischere Schweregradkriterien vor, als von der nicht-PT-spezifischen allgemeinen CoFAR-Einteilung zur Verfügung gestellt werden. In der vorliegenden Datensituation werden die Auswertungen trotz dieser Unsicherheiten dennoch als verwertbar für Aussagen zum Endpunkt schwere UEs eingeschätzt. Dabei ist maßgeblich, dass für jedes erhobene UE eine Schweregradeinteilung anhand definierter Kategorisierungssysteme (CoFAR, EAACI oder CTCAE) erfolgte.

Allergische Reaktionen

Der pU legt Auswertungen zu allergischen Reaktionen (im Dossier vom pU als Überempfindlichkeit bzw. Hypersensitivität bezeichnet) vor. Die Erhebung erfolgte in der Studie ARC005 während der Beobachtungszeit von 90 Minuten nach Gabe der 1. Dosis einer Dosisstufe im Studienzentrum durch die Prüffärztin / den Prüfarzt sowie durch die Dokumentation in einem speziellen Fallberichtsformular für eine Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen (siehe Abschnitt Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen). Damit ein Ereignis als allergische Reaktion eingestuft wurde, musste die Prüffärztin / der Prüfarzt das aufgetretene Symptom bzw. die aufgetretenen Symptome im Fallberichtsformular als allergische Reaktion kennzeichnen. Die Einstufung des Schweregrads einer allergischen Reaktion erfolgte in beiden Fällen nach CoFAR [17].

Grundsätzlich ist eine PT-übergreifende aggregierte Auswertung aller allergischen Reaktionen (auch unabhängig von der Ursache, siehe oben im Abschnitt zu allergischen Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen) als ergänzende Auswertung wünschenswert. Bei der vorgelegten Operationalisierung gehen Ereignisse jedoch nur dann in die Auswertung ein, wenn die Ärztin / der Arzt eine entsprechende Kennzeichnung im Fallberichtsformular vornimmt. Der Endpunkt allergische Reaktionen wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Ergebnisse zum Endpunkt allergische Reaktionen werden dennoch ergänzend in I Anhang C dargestellt.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität ^a	Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Systemische allergische Reaktionen (UEs) ^{d, e}	Schwere systemische allergische Reaktionen (schwere UEs) ^{d, f}	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)
ARC005	N	H ^g	H ^g	L ^h	H ^g	H ^g	N	H ^g	H ^g	H ^g

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. zur Beschreibung siehe Fließtext Abschnitt I 4.1
c. schwere UEs ≥ Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [18], für alle anderen UEs nach CTCAE.
d. in Modul 4 A anaphylaktische Reaktion genannt; definiert gemäß angepasster Diagnosekriterien nach Sampson [27]
e. Schweregrad 1 bis 3 (mild, moderat, schwer) gemäß modifizierten EAACI-Kriterien [18]
f. Schweregrad 3 (schwer) gemäß modifizierten EAACI-Kriterien [18]; beinhaltet auch anaphylaktischen Schock
g. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
h. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.

CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ist als niedrig zu bewerten. Für die übrigen in der Bewertung herangezogenen Endpunkte ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, was aus den unvollständigen Beobachtungen eines Teils der Kinder resultiert: Von diesen brachen 15,3 % vs. 6,3 % die Studie vorzeitig ab. Für die eingeschlossenen Endpunkte wurden nur Ereignisse bis 14 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation und somit nicht bis zum Studienende berücksichtigt.

Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen ergibt sich dadurch Folgendes: Da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch im Interventionsarm höher als im Kontrollarm war, ist auch der Anteil fehlender beobachtbarer Ereignisse im Interventionsarm potenziell höher als im Kontrollarm. Daraus könnte sich ein numerisch höheres relatives Risiko ergeben, d. h. eine Verschiebung des derzeit vorliegenden Effekts in Richtung eines Vorteils für die Kontrollbehandlung.

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Hinweis, für alle anderen Endpunkte kann maximal ein Anhaltspunkt ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von AR101 mit Placebo bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie zusammen. Es werden die Ergebnisse für die gesamte Behandlungsphase dargestellt. Eine separate Aufbereitung der Ergebnisse für die Erhaltungsphase legt der pU in Modul 4 A nicht vor. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, schweren UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	AR101		Placebo		AR101 vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ARC005					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	98	0 (0)	48	0 (0)	–
Morbidität					
allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen ^c	98	5 (5,1)	48	3 (6,3)	0,82 [0,20; 3,27]; 0,835 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	98	96 (98,0)	48	47 (97,9)	–
SUEs	98	6 (6,1)	48	2 (4,2)	1,47 [0,31; 7,01]; 0,629
schwere UEs ^e	98	5 (5,1)	48	2 (4,2)	1,22 [0,25; 6,08]; 0,804
Abbruch wegen UEs	98	6 (6,1)	48	0 (0)	6,43 [0,37; 111,90]; 0,201
systemische allergische Reaktionen (UEs) ^{f, g}	98	8 (8,2)	48	4 (8,3)	0,98 [0,31; 3,09]; 0,972
schwere systemische allergische Reaktionen (schwere UEs) ^{f, h}	98	0 (0)	48	0 (0)	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	98	82 (83,7)	48	31 (64,6)	1,30 [1,03; 1,63] 0,025
<p>a. Wenn nicht anders angegeben, stammen RR, 95 %-KI und p-Wert aus einer log-binomialen Regression. b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. zur Beschreibung siehe Abschnitt I 4.1 d. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [34]) e. schwere UEs ≥ Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [18], für alle anderen UEs nach CTCAE. f. in Modul 4 A anaphylaktische Reaktion genannt; definiert gemäß angepasster Diagnosekriterien nach Sampson [27] g. Schweregrad 1 bis 3 (mild, moderat, schwer) gemäß modifizierten EAACI-Kriterien [18] h. Schweregrad 3 (schwer) gemäß modifizierten EAACI-Kriterien [18]; beinhaltet auch anaphylaktischen Schock</p> <p>CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Abbruch wegen UEs maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials

maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie ARC005 traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen

Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie ARC005 keine Endpunkte erhoben. Daraus ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und systemische allergische Reaktionen (UEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und systemische allergische Reaktionen (UEs) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere systemische allergische Reaktionen (schwere UEs)

In der Studie ARC005 traten keine schweren systemischen allergischen Reaktionen auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt nicht mehr als geringfügig. Es ergibt

sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung ist das folgende Subgruppenmerkmal relevant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Das Subgruppenmerkmal Geschlecht war nicht prädefiniert. Für die Nutzenbewertung ist grundsätzlich auch das Subgruppenmerkmal Alter relevant. Allerdings gibt es für die betrachtete Altersspanne (1 bis 3 Jahre) keine sinnvolle Unterteilung von Altersgruppen. Der pU verzichtet daher ebenfalls auf eine Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Alter.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Es zeigen sich keine relevanten Effektmodifikationen für das Merkmal Geschlecht in den betrachteten Endpunkten.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [35].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: AR101 vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	AR101 vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen	5,1 vs. 6,3 RR: 0,82 [0,20; 3,27]; p = 0,835	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	6,1 vs. 4,2 RR: 1,47 [0,31; 7,01]; p = 0,629	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs ^c	5,1 vs. 4,2 RR: 1,22 [0,25; 6,08]; p = 0,804	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	6,1 vs. 0 RR: 6,43 [0,37; 111,90]; p = 0,201	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: AR101 vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	AR101 vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
systemische allergische Reaktionen ^{d, e}	8,2 vs. 8,3 RR: 0,98 [0,31; 3,09]; p = 0,972	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere systemische allergische Reaktionen ^{d, f}	0 vs. 0 RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	83,7 vs. 64,6 RR: 1,30 [1,03; 1,63]; RR: 0,77 [0,61; 0,97] ^g ; p = 0,025	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^h
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. schwere UEs ≥ Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [18], für alle anderen UEs nach CTCAE. d. in Modul 4 A anaphylaktische Reaktion genannt; definiert gemäß angepasster Diagnosekriterien nach Sampson [27] e. Schweregrad 1 bis 3 (mild, moderat, schwer) gemäß modifizierter EAACI-Kriterien [18] f. Schweregrad 3 (schwer) gemäß modifizierter EAACI-Kriterien [18]; beinhaltet auch anaphylaktischen Schock g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens h. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von AR101 im Vergleich mit beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.	

Auf Basis der vorliegenden Daten sind ausschließlich Aussagen zu Kurzeffekten möglich.

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für AR101 im Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von AR101 im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c	Zusatznutzen nicht belegt ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Anwendung von AR101 hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p> <p>c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen über die diätetischen Vorgaben/Empfehlungen informiert wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei versehentlicher Exposition bei klinischer Notwendigkeit der Einsatz von Notfallmedikation in beiden Armen möglich ist.</p> <p>d. Auf Basis der vorliegenden Daten sind ausschließlich Aussagen zu Kurzeffekten möglich. In der für die vorliegende Bewertung relevanten Studie wurde die Sensibilisierung gegenüber Erdnüssen im Rahmen einer Screening-DBPCFC bestätigt (Einschlusskriterium waren altersentsprechende dosislimitierende Allergiesymptome bei > 3 mg bis ≤ 300 mg Erdnussprotein). Es ist unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Kinder mit Erdnussallergie übertragbar sind, bei denen keine DBPCFC zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt wird und / oder die weniger schwer betroffen sind (d. h. altersentsprechende dosislimitierende Symptome in der DBPCFC erst bei > 300 mg zeigen). Gemäß Fachinformation wird keine DBPCFC gefordert [16].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases [online]. 2008 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf.
3. Aimmune Therapeutics. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON); study ARC005; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
4. Aimmune Therapeutics. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (ARC005, POSEIDON); study ARC005; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.
5. Aimmune Therapeutics. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (POSEIDON) [online]. 2023 [Zugriff: 30.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03736447>.
6. Aimmune Therapeutics. Peanut Oral Immunotherapy Study of Early Intervention for Desensitization (POSEIDON) [online]. [Zugriff: 30.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001749-15.
7. European Medicines Agency. Palforzia; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 13.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/palforzia-h-c-004917-ii-0014-g-epar-assessment-report_en.pdf.
8. Du Toit G, Ratnayake A, Irani AM et al. Safety Of Peanut (Arachis hypogaea) Allergen Powder-dnfp Oral Immunotherapy In Individuals With Peanut Allergy Aged 1 To <4 Years (POSEIDON Trial). J Allergy Clin Immunol 2023; 151(2): AB30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.097>.
9. Du Toit G, Brown KR, Vereda A et al. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy in Children 1 to Less Than 4 Years of Age. NEJM Evid 2023; 2(11): EVIDoa2300145. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300145>.
10. Bird JA, Groetch M, Allen KJ et al. Conducting an Oral Food Challenge to Peanut in an Infant. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5(2): 301-311.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.07.019>.

11. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C 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): 1260-1274. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>.
12. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 803-813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414850>.
13. Aimmune Therapeutics. A Multicenter, Open-Label, Long-Term Safety Study of Ar101 Characterized Oral Desensitization Immunotherapy in Subjects Who Participated in a Prior Ar101 Study [online]. [Zugriff: 30.01.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001334-26.
14. Aimmune Therapeutics. Longer-term Study of AR101 in Subjects Who Participated in a Prior AR101 Study (ARC008) [online]. 2024 [Zugriff: 30.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03292484>.
15. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select* 2021; 5: 195-243. <https://doi.org/10.5414/ALX02257E>.
16. Stallergenes. PALFORZIA Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln oder Beutel [online]. 12.2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023427/palforzia-pulver-zum-einnehmen-zur-entnahme-aus-kapseln-oder-beutel>.
17. Burks AW, Jones SM, Wood RA et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012; 367(3): 233-243. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200435>.
18. Muraro A, Roberts G, Clark A et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62(8): 857-871. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x>.
19. Worm M, Eckermann O, Dolle S et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(21): 367-375. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0367>.

20. Ring J, Beyer K, Biedermann 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. <https://doi.org/10.1007/s40629-020-00158-y>.
21. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(6): 719-739. <https://doi.org/10.1111/cea.12957>.
22. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW 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. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.01.001>.
23. Muraro A, Dubois AE, DunnGalvin A et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy* 2014; 69(7): 845-853. <https://doi.org/10.1111/all.12405>.
24. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int* 2015; 24: 256-293. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0074-0>.
25. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73(4): 799-815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>.
26. Wasserman S, Chad Z, Francoeur MJ et al. Management of anaphylaxis in primary care: Canadian expert consensus recommendations. *Allergy* 2010; 65(9): 1082-1092. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02418.x>.
27. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL 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): 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>.

28. Chu DK, Wood RA, French S et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet* 2019; 393(10187): 2222-2232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30420-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30420-9).
29. Institute for Clinical and Economic Review. Oral Immunotherapy and Viaskin Peanut for Peanut Allergy: Effectiveness and Value [online]. 2019 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_PeanutAllergy_Final_Report_071019.pdf.
30. Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Sanchez-Garcia S et al. Evaluating primary end points in peanut immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): 494-506. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.035>.
31. Sim K, Mijakoski D, Stoleski S et al. Outcomes for clinical trials of food allergy treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(5): 535-542. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.023>.
32. Deschildre A, Elegbede CF, Just J et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy* 2016; 46(4): 610-620. <https://doi.org/10.1111/cea.12681>.
33. U.S.Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 5.0 [online]. 2017 [Zugriff: 18.03.2025]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
34. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
AR101 OR AR-101 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
AR101 OR AR-101 OR "AR 101"

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
AR101, AR-101 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC^b und PT^b gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 98	Placebo N = 48
SOC^b		
PT^b		
ARC005		
Gesamtrate UEs	96 (98,0)	47 (97,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	82 (83,7)	31 (64,6)
Erbrechen	52 (53,1)	15 (31,3)
Diarrhoe	34 (34,7)	13 (27,1)
Abdominalschmerz	23 (23,5)	6 (12,5)
Schmerzen Oberbauch	14 (14,3)	4 (8,3)
Obstipation	11 (11,2)	5 (10,4)
Oraler Pruritus	10 (10,2)	2 (4,2)
Zahnen	10 (10,2)	7 (14,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79 (80,6)	38 (79,2)
Infektion der oberen Atemwege	35 (35,7)	13 (27,1)
Nasopharyngitis	28 (28,6)	13 (27,1)
Rhinitis	20 (20,4)	8 (16,7)
Ohreninfektion	11 (11,2)	2 (4,2)
Gastroenteritis	10 (10,2)	6 (12,5)
Virale Infektion	9 (9,2)	5 (10,4)
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (9,2)	5 (10,4)
Konjunktivitis	6 (6,1)	5 (10,4)

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 98	Placebo N = 48
Coronavirus-Infektion	6 (6,1)	6 (12,5)
Otitis Media	4 (4,1)	7 (14,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	79 (80,6)	37 (77,1)
Urtikaria	51 (52,0)	24 (50,0)
Erythem	34 (34,7)	17 (35,4)
Juckreiz	27 (27,6)	15 (31,3)
Ekzem	24 (24,5)	12 (25,0)
Hautausschlag	23 (23,5)	11 (22,9)
Periorale Dermatitis	17 (17,3)	4 (8,3)
Atopische Dermatitis	6 (6,1)	5 (10,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	77 (78,6)	33 (68,8)
Husten	52 (53,1)	21 (43,8)
Rhinorrhoe	42 (42,9)	15 (31,3)
Niesen	23 (23,5)	9 (18,8)
Nasenverstopfung	14 (14,3)	5 (10,4)
Keuchen	14 (14,3)	4 (8,3)
Asthma	11 (11,2)	7 (14,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	61 (62,2)	25 (52,1)
Fieber	50 (51,0)	20 (41,7)
Augenerkrankungen	21 (21,4)	12 (25,0)
Juckende Augen	9 (9,2)	5 (10,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (27,6)	15 (31,3)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (15,3)	9 (18,8)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (15,3)	2 (4,2)
Kopfschmerzen	10 (10,2)	1 (2,1)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (14,3)	2 (4,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (8,2)	5 (10,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 98	Placebo N = 48
ARC005		
Gesamtrate SUEs^b	6 (6,1)	2 (4,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige schwere UEs^{a, b} – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 98	Placebo N = 48
ARC005		
Gesamtrate schwere UEs^c	5 (5,1)	2 (4,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten b. schwere UEs \geq Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [18], für alle anderen UEs nach CTCAE. c. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 98	Placebo N = 48
SOC^a		
PT^a		
ARC005		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	6 (6,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (5,1)	0 (0)
Abdominelle Beschwerden	1 (1,0)	0 (0)
Abdominalschmerz	1 (1,0)	0 (0)
Aufstoßen	1 (1,0)	0 (0)
Reflux	1 (1,0)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (4,1)	0 (0)
Asthma	1 (1,0)	0 (0)
Husten	2 (2,0)	0 (0)
Räuspern	1 (1,0)	0 (0)
<p>a. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang C Ergebnisse zu ergänzend dargestellten Endpunkten

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity, Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	AR101		Placebo		AR101 vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ARC005					
Morbidity					
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (bis 2000 mg) in der Exit-DBPCFC ^{b, c}	98	50 (51,0)	48	2 (4,2)	12,32 [3,13; 48,45]; < 0,001
maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen (maximal 2000 mg) in der Exit-DBPCFC ^{d, e}					
mild (Grad 1)	98	29 (29,6)	48	23 (47,9)	–
moderat (Grad 2)	98	17 (17,3)	48	21 (43,8)	–
schwer (Grad ≥ 3)	98	2 (2,0)	48	2 (4,2)	0,49 [0,07; 3,36]; 0,466
Nebenwirkungen					
allergische Reaktionen ^f	98	80 (81,6)	48	36 (75,0)	1,09 [0,90; 1,31]; 0,378
schwere allergische Reaktionen ^g	98	0 (0)	48	0 (0)	–
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert stammen aus einer log-binomialen Regression; für die Symptomfreiheit und maximale Symptomschwere wurde zusätzlich nach Region adjustiert.</p> <p>b. Schweregrad 0 (keine Symptome) gemäß Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17]</p> <p>c. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird als niedrig eingestuft.</p> <p>d. Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17]</p> <p>e. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird als hoch eingestuft. Grund dafür ist der große Unterschied im Anteil ersetzter Werte in den Behandlungsarmen.</p> <p>f. Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [17]</p> <p>g. Schweregrad ≥ 3 gemäß CoFAR-Kriterien [17]</p> <p>CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; DBPCFC: Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Informationen wurden der Produktinformation von Palforzia® entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dieses Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die für die Diagnose und Behandlung allergischer Erkrankungen qualifiziert sind, verabreicht werden.

Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe sind unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist. Dem Patienten muss jederzeit Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen.

Dosierung

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

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

Die Dosiskonfigurationen für die einzelnen Dosierungsphasen sind in Tabelle 1-14, Tabelle 1-15, Tabelle 1-16, Tabelle 1-17 und Tabelle 1-18 dargestellt.

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

Initiale Aufdosierungsphase

Die initiale Aufdosierung erfolgt an einem einzigen Tag unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung mit der Möglichkeit, potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandeln zu können. Die initiale Aufdosierung erfolgt innerhalb eines Tages in der angegebenen Reihenfolge, beginnend mit einer Dosis von 0,5 mg und endend bei 3 mg für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren und endend bei 6 mg für Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren (s. Tabelle 1-14).

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

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

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

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

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

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

Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden.

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

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

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

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

Dosissteigerungsphase

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

Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren

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

Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren

Die Dosissteigerung besteht aus 11 Dosisstufen. Sie wird mit einer Dosis von 3 mg begonnen (Stufe 1) und bis zu Stufe 11 hochdosiert (siehe Tabelle 1-17). Die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe wird unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung gegeben, in der potenziell schwere allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie behandelt werden können. Nach Verabreichung der ersten Dosis einer neuen Dosissteigerungsstufe müssen die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie entlassen werden können.

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

Alle Dosisstufen entsprechend Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 müssen in dieser Reihenfolge und in jeweils 2-Wochen-Intervallen verabreicht werden, sofern sie vertragen werden. Keine Dosisstufe darf ausgelassen werden. Die Patienten dürfen die Dosissteigerung nicht schneller als in Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 dargestellt durchlaufen.

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

Dosisstufe	Gesamte Tagesdosis	Darreichung der Dosis (Kapselfarbe)	Dauer der Dosis (Wochen)
0	1 mg	1 x 1-mg-Kapsel (rot)	2
1	3 mg	3 x 1-mg-Kapseln (rot)	2
2	6 mg	6 x 1-mg-Kapseln (rot)	2
3	12 mg	2 x 1-mg-Kapseln (rot) 1 x 10-mg-Kapsel (blau)	2
4	20 mg	1 x 20-mg-Kapsel (weiß)	2
5	40 mg	2 x 20-mg-Kapseln (weiß)	2
6	80 mg	4 x 20-mg-Kapseln (weiß)	2
7	120 mg	1 x 20-mg-Kapsel (Weiß) 1 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
8	160 mg	3 x 20-mg-Kapseln (weiß) 1 x 100-mg-Kapsel (rot)	2
9	200 mg	2 x 100-mg-Kapseln (rot)	2
10	240 mg	2 x 20-mg-Kapseln (weiß) 2 x 100-mg-Kapseln (rot)	2
11	300 mg	1 x 300-mg-Beutel	2

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

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

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

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

Eine Dosisänderung oder eine Beendigung ist bei Patienten in Betracht zu ziehen, die eine Dosissteigerung entsprechend Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 nicht tolerieren (siehe Anweisungen zur Dosisänderung).

Erhaltungstherapie

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

Die Erhaltungsdosis Palforzia® beträgt 300 mg Erdnussprotein täglich.

Tabelle 1-18: Konfiguration der Tagesdosis für die Erhaltungphase

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

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

Derzeit liegen Wirksamkeitsdaten für eine bis zu 24-monatige Behandlung mit Palforzia® für die Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren vor. Zur Dauer einer über 24 Monate hinausgehenden Behandlung kann keine Empfehlung gegeben werden.

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

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

Anweisungen zur Dosisänderung

Dosisänderungen sind während der initialen Aufdosierung nicht geeignet.

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

Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen

Versäumte Palforzia®-Dosen können ein erhebliches Risiko für die Patienten darstellen, da sie den Verlust der Desensibilisierung zur Folge haben können. Für das Vorgehen bei versäumten Einnahmen gelten die in Tabelle 1-19 angegebenen Richtlinien.

Tabelle 1-19: Vorgehen bei mehrfach nacheinander versäumten Einnahmen

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

Nach einer Dosisreduktion aufgrund versäumter Dosen ist die Dosissteigerung wie in der Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 beschrieben wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Palforzia®-Therapie bei Kindern mit Erdnussallergie im Alter von unter einem Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

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

Vor einer Dosis oder nach einer Dosis sollte 2 Stunden lang kein Alkohol konsumiert werden.

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

Gegenanzeigen

- *Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma (siehe Abschnitt 5.1)*
- *Anamnestisch bekanntes Nahrungsmittelprotein-induziertes Enterokolitisyndrom (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES) in den letzten 12 Monaten (gilt für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren, siehe Abschnitt 5.1)*
- *Anamnestisch bekannte Gedeihstörung (gilt für Patienten im Alter von 1 bis 3 Jahren, siehe Abschnitt 5.1) Eosinophile Ösophagitis (EoE), bestehend oder anamnestisch, eine andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankung, chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), Dysphagie*
- *Schwere Mastzellenerkrankung, bestehend oder anamnestisch*
- *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® zeigen, sind Dosisänderungen in Betracht zu ziehen. Anweisungen zur Dosisänderung siehe Abschnitt 4.2.

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

Schwere Nebenwirkungen wie Schluckbeschwerden, Atembeschwerden, Stimmveränderungen oder Engegefühl im Hals, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, schwere Magenkrämpfe oder -schmerzen, Erbrechen, Diarrhö oder schwere Rötung oder schwerer

Juckreiz der Haut erfordern eine sofortige Behandlung, einschließlich der Verwendung von Adrenalin, und eine anschließende ärztliche Beurteilung.

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

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Allergiesymptomen nach der Einnahme von Palforzia® kann bei Patienten höher sein, wenn bei ihnen ein medizinisches Ereignis wie eine interkurrente Erkrankung (z. B. Virusinfektion), eine Asthmaexazerbation oder andere Kofaktoren (z. B. körperliche Anstrengung, Menstruation, Stress, Müdigkeit, Schlafmangel, Fasten, Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln oder Alkoholkonsum) vorliegen. Die Patienten und/oder Betreuende müssen proaktiv über das mögliche erhöhte Anaphylaxie-Risiko bei Vorliegen solcher veränderbarer oder nicht veränderbarer Kofaktoren beraten werden. Bei Bedarf ist im Einzelfall die Zeit der Einnahme anzupassen, um veränderbare Kofaktoren zu vermeiden. Wenn eine Vermeidung veränderbarer Kofaktoren nicht möglich ist oder wenn nicht veränderbare Kofaktoren vorliegen, sollte eine vorübergehende Aussetzung oder Verringerung der Palforzia®-Dosis erwogen werden. Tabelle 1-20 enthält Anleitungen zu empfohlenen Maßnahmen zur Minderung der mit Kofaktoren verbundenen Risiken während der Behandlung.

Tabelle 1-20: Anleitungen zur Handhabung von Kofaktoren

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

Desensibilisierungsreaktion

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

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

Asthma

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

Begleiterkrankungen

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

Gastrointestinale Nebenwirkungen einschließlich eosinophiler Ösophagitis (EoE)

Für Patienten mit chronischen oder rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen kann eine Änderung der Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). EoE wurde im Zusammenhang mit Palforzia® berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei chronischen/rezidivierenden gastrointestinalen Symptomen, insbesondere 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 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 Räspern.

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 AR005-Studie mit Kleinkindern traten keine schweren anaphylaktischen Reaktionen (Anaphylaxie, schwere systemische allergische Reaktion) auf.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1-21 basiert auf Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien. Die aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und nach Häufigkeit in Gruppen aufgeteilt. Die Häufigkeitskategorien sind definiert wie folgt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Sehr häufig</i>	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr häufig</i>	Husten Rachenreizung Engegefühl des Halses Allergische Rhinitis Schmerzen im Oropharynx Niesen Nasenverstopfung
	<i>Häufig</i>	Dyspnoe Giemen Dysphonie Räuspern Parästhesie im Pharynxbereich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>	Erbrechen Abdominalschmerz Übelkeit Oraler Pruritus Parästhesie oral
	<i>Häufig</i>	Dyspepsie Diarrhö Dysphagie Hypersalivation Cheilitis Schwellung im Mund Mundulzeration
	<i>Gelegentlich</i>	Eosinophile Ösophagitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig</i>	Brustkorbbeschwerden Schwellendes Gesicht Hitzegefühl Ermüdung/Fatigue Fremdkörpergefühl
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Häufig</i>	Angst
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig</i>	Pruritus Urtikaria Ausschlag
	<i>Häufig</i>	Angioödem Ekzem
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Augenjucken Schwellung des Auges Tränensekretion verstärkt Konjunktivitis allergisch
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Häufig</i>	Ohrenjucken

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)

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

Für die Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren

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

Für die Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren

Systemische allergische Reaktionen jeglicher Schweregrade wurden bei 15,8 % der Studienteilnehmer berichtet, davon 0,6 % während der initialen Aufdosierung, 8,7 % während der Dosissteigerung und 10,5 % während der Erhaltungstherapie. Die Mehrheit der Studienteilnehmer mit systemischen allergischen Reaktionen hatte leichte oder mäßig ausgeprägte Reaktionen. Eine schwere systemische allergische Reaktion (Anaphylaxie) wurde bei 10 Studienteilnehmern (insgesamt 1,1 %) berichtet: bei 4 Studienteilnehmern (0,4 %) während der Dosissteigerung und bei 6 Studienteilnehmern (0,8 %) während der Erhaltungstherapie von 300 mg/Tag. 1,6 % brachen die Therapie aufgrund einer systemischen allergischen Reaktion ab, darunter 0,3 % mit Anaphylaxie. In der Gesamtpopulation berichteten 11,0 % der Studienteilnehmer über eine Einzelepisode einer systemischen allergischen Reaktion und 4,8 % berichteten über zwei oder mehr systemische allergische Reaktionen. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko einer systemischen allergischen Reaktion bei Jugendlichen (22,5 %) höher als bei Kindern (≤ 11 Jahre; 12,5 %) ist.

In den klinischen Studien beinhalteten die am häufigsten berichteten Symptome systemischer allergischer Reaktionen Hautkrankheiten (Urtikaria, Flush, Pruritus, Gesichtsschwellungen, Hautausschlag), Atemwegserkrankungen (Atemnot, Giemen, Husten, Engegefühl des Halses, Rhinorrhoe, Rachenreizung) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen). Die meisten Episoden (87,0 %) einer systemischen allergischen Reaktion setzten innerhalb von 2 Stunden nach der Verabreichung des Arzneimittels ein.

Adrenalin-Anwendung

Für die Altersgruppe von 1 bis 3 Jahren

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

Für die Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren

In der Palforzia®-Sicherheitspopulation berichteten 15,3 % der Studienteilnehmer über mindestens eine Episode von Adrenalin-Anwendung aus jeglichem Grund. 1,8 % der Studienteilnehmer berichteten über mindestens eine Anwendung während der initialen Aufdosierung, 9,1 % während der Dosissteigerung und 9,2 % während der Erhaltungstherapie. Von den Studienteilnehmern, die über eine Adrenalin-Anwendung berichteten, benötigten 91,8 % eine Einzeldosis, und 92,7 % der Adrenalin-Anwendungen erfolgte aufgrund von Ereignissen mit leicht bis mäßig ausgeprägtem Schweregrad. Eosinophile Ösophagitis (EoE)

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.10	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Literatur.....	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EoE	eosinophile Ösophagitis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MCAD	schwere Mastzellaktivierungserkrankung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erdnussallergie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von AR101 (Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen [Erdnüsse]) [1]. Es handelt sich bei dieser Population, um die die Zulassung von AR101 nun erweitert wurde, um Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. Die Anwendung hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU ist derzeit keine weitere kausale Therapie der Erdnussallergie in Deutschland zugelassen. Innerhalb der Nahrungsmittelallergien ist nach Angaben des pU die Erdnuss der häufigste Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen. Zudem böte eine aktive Allergenvermeidung keinen ausreichenden Schutz und sei für die Betroffenen mit Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. Folglich bestünde ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer kausalen Therapie der Erdnussallergie.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind. Die Ausführungen beschränken sich auf die relevanten Schritte zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation. Weitere Ausführungen wurden bereits in der Dossierbewertung zum Verfahren von AR101 im Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie beschrieben [2].

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
1	Kinder von 1 bis 3 Jahren in Deutschland im Jahr 2021	-	2 372 000
2	Prävalenz der Erdnussallergie	0,5 %–1,1 %	11 860–26 092
3	Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikationen	93,9 %–97,3 % ^a	11 137–25 388
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89,4 %	9956–22 695

a. eigene Berechnung auf Basis einer vom pU für Kontraindikationen angegebenen Spanne von 2,7 % bis 6,1 %
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Kinder von 1 bis 3 Jahren in Deutschland

Der pU geht von 2 372 000 Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren in Deutschland im Jahr 2021 aus.

Schritt 2: Prävalenz der Erdnussallergie

Für die Prävalenz der Erdnussallergie setzt der pU eine Spanne von 0,5 % bis 1,1 % an. Die untere Grenze entnimmt der pU einem Beitrag einer der Autorinnen der Zulassungsstudie zu AR101 zu deren Ergebnissen [3]. Die obere Grenze entnimmt der pU der europaweiten Metaanalyse von Nwaru et al. (2014) [4] bzw. dem Update von Spolidoro et al. (2023) [5]. Die Angabe stellt eine gepoolte Punktprävalenz von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren dar und wurde von den Autorinnen und Autoren auf Basis zusammengetragener Daten aus 3 deutschen Studien aus den Jahren 2004 und 2009 [6-8] berechnet. Die herangezogenen Diagnosekriterien waren Sensibilisierung und Diagnose anhand von Hautpricktest und Symptomvorgeschichte. Dies entspricht den Anforderungen in der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) [9]. Der pU weist darauf hin, dass die gepoolte Prävalenzangabe der Metaanalyse von Nwaru et al. in einem Update, der Metaanalyse von Spolidoro et al. (2023) [5], bestätigt wurde bzw. dort keine aktuelleren Angaben identifiziert werden konnten.

Der pU setzt die Spanne von 0,5 % bis 1,1 % an und berechnet für diesen Schritt eine Anzahl von 11 860 bis 26 092 Kindern von 1 bis 3 Jahren mit Erdnussallergie.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikationen

Nach Angaben des pU sind einige Erkrankungen oder Erkrankungsstadien gemäß Indikation kontraindiziert und die betroffenen Patientinnen und Patienten demzufolge nicht Teil der Zielpopulation. Der pU orientiert sich dabei an einer Auswahl der in Abschnitt 4.3 der Fachinformation von AR101 genannten Kontraindikationen [1] und beschreibt diese hinsichtlich verfügbarer Literatur zur Prävalenz in Deutschland:

Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma

Zur Herleitung der Prävalenz des schweren oder nicht kontrollierten Asthmas bestimmt der pU zunächst das Asthmarisiko bei deutschen Kindern mit Erdnussallergie, welches er mit 31 % aus der retrospektiven Kohortenstudie von Hill et al. (2016) [10] entnimmt. Die Prävalenz des schweren oder unkontrollierten Asthmas gibt der pU unter Bezugnahme auf 3 Quellen [11-13] mit 10 % an. Er multipliziert diese beiden Werte und schätzt so die Prävalenz des schweren und unkontrollierten Asthmas bei Kindern mit Erdnussallergie auf 3,1 % ($31 \% \times 10 \%$).

Bestehende oder anamnestische eosinophile Ösophagitis; eine andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankung; chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit; Dysphagie

Der pU entnimmt der Metaanalyse von Arias et al. (2016) [14] eine gepoolte Prävalenz von ca. 0,03 % der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern aus Studien mit niedrigem und mittelgradigem Risk of Bias. Zusätzlich entnimmt er der populationsbasierten Studie von Nocon et al. (2006) eine Prävalenz der schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 29 Jahren in Deutschland von 2 % [15]. Über die Prävalenz von Kindern mit GERD liegen laut pU keine Angaben vor. Aufgrund der hohen Unsicherheit in Bezug auf die Prävalenzen der Erkrankungen aus dieser Gruppe der Kontraindikationen – insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie – geht der pU insgesamt von einem Anteil von 2 % aus.

Schwere Mastzellaktivierungserkrankung

Der pU schätzt auf Basis von 3 Literaturangaben [16-18] die Prävalenz von Mastzellaktivierungserkrankung (MCAD) in Deutschland auf 5 bis 10 %. Der pU nimmt weiter an, dass 10 % der Fälle mit MCAD als schwer eingestuft werden können und schätzt die Prävalenz der schweren MCAD insgesamt auf 1 %.

Überempfindlichkeit gegen die Trägerstoffe von AR101

Die Überempfindlichkeit gegen die Trägerstoffe von AR101 schätzt der pU als vernachlässigbar gering ein.

Aufsummierung der geschätzten Prävalenzen

Durch die Aufsummierung der geschätzten Prävalenzen für die einzelnen Kontraindikationen ermittelt der pU eine Obergrenze von 6,1 % ($= 3,1 \% + 2 \% + 1 \%$). Des Weiteren gibt der pU an, dass die Prävalenz für die Kontraindikation schweres oder nicht kontrolliertes Asthma (3,1 %) aufgrund seiner methodischen Herleitung überschätzt sein kann. Für die Untergrenze berücksichtigt er daher diesen Wert nicht. Es verbleiben aus der Berechnung 3 % ($2 \% + 1 \%$). Er nimmt darüber hinaus an, dass sich 10 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Kontraindikation vorliegt ($10 \% \times 3 \% = 0,3 \%$) überschneiden, sodass er den Wert von 2,7 % ($3 \% \text{ minus } 0,3 \%$) als Untergrenze ansetzt. Unter Abzug dieser Anteilsspanne (2,7 % bis 6,1 %)

von der in Schritt 2 ermittelten Patientenzahl berechnet der pU eine Anzahl von 11 137 bis 25 388 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Auf Grundlage eines GKV-Anteils von 89,4 % geht der pU von 9956 bis 22 695 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Zu Schritt 1 ist die vom pU veranschlagte Personenzahl der mitgelieferten Quelle nicht zu entnehmen, allerdings liegt diese in einer plausiblen Größenordnung. Es liegen jedoch die im Folgenden beschriebenen Unsicherheiten vor.

Zu Schritt 2: Prävalenz der Erdnussallergie

Die vom pU geschätzte Prävalenzspanne ist in der Untergrenze (0,5 %) nicht durch eine Primärquelle belegt. Die Obergrenze basiert auf einem Altersbereich von 0 bis 17 Jahren. Der pU gibt an, dass die Prävalenz in diesem Altersbereich nicht gleichverteilt ist und bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren geringer sein kann, sodass die angegebene Prävalenz überschätzt sein kann. Jedoch ist dem Supplement zu der Publikation von Nwaru et al. (2014) [4] teilweise für Kinder bis 3 Jahre eine höhere Prävalenz zu entnehmen als für ältere Kinder. Dabei ist zu beachten, dass sich die Angaben nicht auf Deutschland beziehen und die Übertragbarkeit unklar ist.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikationen

Die vom pU angesetzte Prävalenz des schweren und unkontrollierten Asthmas (10 %) ist mit Unsicherheit behaftet. Keiner der 3 hierfür vom pU zitierten Quellen [11-13] ist der Bezug der genannten Prävalenz auf 1- bis 3-Jährige zu entnehmen. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass sie sich auf eine abweichende Altersgruppe bezieht. Für die Gruppe der Kontraindikationen bezogen auf Magen-Darm-Erkrankungen lässt sich die Annahme des pU über eine Prävalenz von insgesamt 2 % nicht nachvollziehen. Der pU legt weiterhin keine Quelle für die Annahme vor, dass 10 % der Fälle mit MCAD als schwer eingestuft werden können. In beiden Fällen fehlen Angaben dazu, wie groß der entsprechende Anteil von 1- bis 3-Jährigen mit Erdnussallergie ist. Ebenfalls unbelegt ist die Annahme des pU, dass sich 10 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Kontraindikation vorliegt, überschneiden.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne in diesem Schritt mit Unsicherheit behaftet.

Gesamtbewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten (Schritte 2 und 3) insgesamt unsicher.

Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.1 der Fachinformation von AR101 genannten Anwendungsgebietes [1], d. h. ohne den Ausschluss von Betroffenen mit Kontraindikationen (Schritt 3), ergeben sich höhere Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation (10 603 bis 23 326 Patientinnen und Patienten) als vom pU angegeben. Auch diese Patientenzahlen sind mit der zur Prävalenz der Erdnussallergie beschriebenen Unsicherheit behaftet.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU führt aus, dass sich keine wesentlichen Änderungen der Anzahl prävalenter Kinder im Alter 1 bis 3 Jahre mit Erdnussallergie innerhalb der nächsten Jahre ergeben, insbesondere da es keinen Hinweis auf einen Anstieg der Prävalenz von Nahrungsmittelallergien gibt.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
AR101	Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	9956–22 695	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteilswerte für die Prävalenz und für Kontraindikationen, die sich auf abweichende Altersgruppen beziehen, und ▪ teilweise fehlende Quellen für vom pU veranschlagte Anteilswerte.

a. Angabe des pU
b. Die Anwendung von AR101 hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten. Die Kosten hierzu sind nicht bezifferbar.

Für AR101 stellt der pU ausschließlich die Kosten des 1. Behandlungsjahres dar. Darin wird eine initiale Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung begonnen [1]. Im Beschluss des Verfahrens zur Altersgruppe 4 bis 17 Jahre wurden zusätzlich die Kosten je Folgejahr, in dem keine initiale Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase stattfindet, berücksichtigt [19]. Daher ist darauf hinzuweisen, dass sich auch für die Altersgruppe 1 bis 3 Jahre die Arzneimittelkosten für AR101 je Folgejahr von denen des 1. Jahres unterscheiden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Behandlung mit AR101 erfolgt täglich und unterteilt sich im 1. Behandlungsjahr in 3 Phasen: initiale Aufdosierung, Dosissteigerung und Erhaltungstherapie. Dies entspricht den Angaben des pU.

II 2.2 Verbrauch

Für AR101 findet die initiale Aufdosierung an 1 Tag statt. An diesem Tag werden – mit jeweils 20 bis 30 Minuten Beobachtungszeit dazwischen – nacheinander 4 sich steigernde Dosen (0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 3 mg) AR101 verabreicht (insgesamt 6 mg). In der folgenden Dosissteigerungsphase wird von Tag 2 bis Tag 169 eine sich ebenfalls alle 14 Tage steigernde Dosis über 12 Phasen von 1 mg (Stufe 0) bis 300 mg (Stufe 11) verabreicht (insgesamt 16 548 mg). In der sich anschließenden Erhaltungstherapiephase wird kontinuierlich täglich 300 mg AR101 gegeben. Im 1. Behandlungsjahr verbleiben 196 Tage für die Erhaltungstherapie (insgesamt 58 800 mg). Dies führt zu einem Gesamtverbrauch von 75 354 mg AR101 im 1. Behandlungsjahr. Dies entspricht den Angaben des pU.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von AR101 geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024 wieder. Die erforderliche Packung mit Stufe 0 ist zu diesem Datum nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU veranschlagt vor diesem Hintergrund für die Stufe 0 die Packung der Stufe 1, die mit einem höheren Verwurf einhergeht.

Der pU geht davon aus, dass der Preis mit dem für die Stufen 1 bis 6 identisch ist und hat daher einen Preis von 53,73 € (nach Abzug der Rabatte) für die Berechnung zugrunde gelegt.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU an, die Kosten seien nicht bezifferbar. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist korrekt darauf hin, dass gemäß Abschnitt 4.2. der Fachinformation von AR101 [1] allen Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit AR101 erhalten, jederzeit Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen muss. Er setzt 1 Packung à 2 Fertigungs Epinephrin (150 µg) an. Dies stimmt mit einer Empfehlung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Epinephrin überein, den Patientinnen und Patienten 2 Pens zu verschreiben, damit bei einer fehlenden klinischen Verbesserung oder falls eine Verschlechterung eintritt, eine 2. Injektion 5 bis 15 Minuten nach der 1. Injektion angewendet werden kann [20]. Die vom pU angegebenen Kosten entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024. Der pU gibt an, dass die Kosten des Adrenalininjektionsprodukts zur Selbstinjektion auch für beobachtendes Abwarten anfallen. Für sowohl beobachtendes Abwarten als auch für AR101 fallen jedoch aufgrund patientenindividuell unterschiedlich häufiger Gabe patientenindividuell unterschiedliche Kosten für das Adrenalininjektionsprodukt an.

Für AR101 setzt der pU zusätzlich für die initiale Aufdosierung an Tag 1 3-mal die Gebührenordnungsposition (GOP) 30133 (je 7,40 €) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 4. Quartal 2024 an. Für die Verabreichung und Nachbeobachtung der letzten Dosis der initialen Aufdosierung sowie der jeweils 1. Dosis der folgenden 12 Dosissteigerungen setzt er die GOP 30134 (je 18,62 €) an. Die Kosten für diese GOP zur ärztlichen Überwachung im Rahmen einer oralen Hyposensibilisierungsbehandlung sind nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für AR101 für das 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2553,19 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, welche plausibel sind, und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die – abweichend von der Angabe des pU – patientenindividuell unterschiedlich sind.

Für beobachtendes Abwarten ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 105,19 €. Sie bestehen aus Kosten für ein Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion. Abweichend von der Angabe des pU sind die Jahrestherapiekosten von beobachtendem Abwarten nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
AR101	Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	2183,74	105,19 (Adrenalin) 264,26 (Leistungen nach EBM)	0	2553,19	Die Arzneimittelkosten für das 1. Behandlungsjahr sind plausibel. Im 2. Behandlungsjahr weichen die Arzneimittelkosten für AR101 ab. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind – abweichend von der Angabe des pU – patientenindividuell unterschiedlich.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie	nicht bezifferbar	105,19 (Adrenalin)	nicht bezifferbar	105,19	Die Jahrestherapiekosten von beobachtendem Abwarten sind nicht bezifferbar.
<p>a. Die Angaben des pU für AR101 beziehen sie sich auf das 1. Behandlungsjahr.</p> <p>b. Die Anwendung von AR101 hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU verweist auf die in Schritt 3 der Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt II 1.3.1 beschriebene Berücksichtigung der Kontraindikationen von AR101.

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von AR101. Er gibt jedoch an, dass u. a. aufgrund der zu erwartenden potenziellen Nebenwirkungen und der Tatsache, dass die initiale Aufdosierung sowie jeweils die 1. Dosis der 12 folgenden Dosissteigerungsstufen unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung verabreicht werden müssen, vermutlich nur ein geringer Anteil der ermittelten Zielpopulation tatsächlich mit AR101 behandelt werden wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Stallergenes. PALFORZIA Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln oder Beutel [online]. 12.2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. AR101 (Erdnussallergie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-135_ar101_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Siegmund-Schultze N. Allergie gegen Erdnüsse: Orale Immuntherapie mildert die Symptome bei Allergenexposition deutlich. 2019.
4. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69(8): 992-1007. <https://doi.org/10.1111/all.12423>.
5. Spolidoro GCI, Ali MM, Amara YT et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2023; 78(9): 2361-2417. <https://doi.org/10.1111/all.15801>.
6. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004; 59: 338-345.
7. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(10): 1534-1541. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02080.x>.
8. Soost S, Leynaert B, Almqvist C et al. Risk factors of adverse reactions to food in German adults. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(7): 1036-1044. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03184.x>.
9. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int* 2015; 24: 256-293. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0074-0>.
10. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G et al. 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. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0673-z>.
11. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(5): 706-711. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03965.x>.

12. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6): 1033-1042. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.111307>.
13. Hekking PP, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4): 896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
14. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM et al. 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. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>.
15. 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): 1601-1605. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02924.x>.
16. Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M et al. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease--a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med* 2016; 48(3): 190-201. <https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1161231>.
17. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2012.03627.x>.
18. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M et al. Familial occurrence of systemic mast cell activation disease. *PLoS One* 2013; 8(9): e76241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076241>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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, ≥ 4 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5378/2022-04-07_AM-RL-XII_Erdnussprotein_D-666_BAnz.pdf.
20. VIATRIS. FASTJEKT Junior [online]. 08.2024 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.