



IQWiG-Berichte – Nr. 1272

AR101

(Erdnussallergie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-135

Version: 1.0

Stand: 13.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

AR101 (Erdnussallergie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-135

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Reza Fathollah-Nejad
- Lisa Junge
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Christoph Schürmann
- Carolin Weigel

Schlagwörter

AR101, Erdnuß-Hypersensitivität, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02635776, NCT03201003

Keywords

AR101, Peanut Hypersensitivity, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02635776, NCT03201003

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	26
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	33
2.4.3 Ergebnisse	35
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	42
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	43
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	46
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	48
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	48
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	48
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	48
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	48
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	55
3.2.1 Behandlungsdauer	55
3.2.2 Verbrauch	55

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	56
3.2.6	Versorgungsanteile.....	56
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	58
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	58
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	59
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
5	Literatur.....	63
Anhang A	Suchstrategien.....	70
Anhang B	Ergebnisse zum Endpunkt allergische Reaktionen (ergänzende Darstellung).....	71
Anhang C	Abbildungen zu als Sensitivitätsanalysen durchgeführten Metaanalysen (Forest Plots).....	72
Anhang D	Abbildungen zu Metaanalysen (Forest Plots).....	75
Anhang E	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von AR101	3
Tabelle 3: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von AR101	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. beobachtendes Abwarten.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: AR101vs. Placebo.....	15
Tabelle 8: Dosisstufen in der Screening- und Exit-DBPCFC in den Studien ARC003 und ARC010	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	22
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	25
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	34
Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo.....	36
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: AR101 vs. beobachtendes Abwarten.....	44
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	46
Tabelle 16: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	47
Tabelle 17: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	58
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	59
Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	60
Tabelle 20: Ergänzend: Ergebnisse (Nebenwirkungen): allergische Reaktionen – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo	71
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003).....	79
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003).....	82
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (\geq Grad 3) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003)	82

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003).....	83
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010).....	85
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010).....	87
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (\geq Grad 3) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010)	87
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010).....	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der Studien ARC003 und ARC010	18
Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	49
Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010.....	72
Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Bauchschmerzen (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010	72
Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010.....	72
Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Juckreiz im Mundraum (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010	73
Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Parästhesie oral (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010	73
Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Engegefühl im Hals (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010	73
Abbildung 9: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010.....	74
Abbildung 10: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen, Studie ARC003 und ARC010.....	75
Abbildung 11: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt SUEs, Studie ARC003 und ARC010	75
Abbildung 12: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UEs, Studie ARC003 und ARC010.....	75
Abbildung 13: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ARC003 und ARC010.....	76
Abbildung 14: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen, Studie ARC003 und ARC010	76
Abbildung 15: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Bauchschmerzen (PT, UE), Studie ARC003 und ARC010	76
Abbildung 16: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE), Studie ARC003 und ARC010.....	77
Abbildung 17: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Juckreiz im Mundraum (PT, UE).....	77
Abbildung 18: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Parästhesie oral (PT, UE), Studie ARC003 und ARC010.....	77
Abbildung 19: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Engegefühl im Hals (PT, UE), Studie ARC003 und ARC010	78
Abbildung 20: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE), Studie ARC003 und ARC010	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CoFAR	Consortium for Food Allergy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBPCFC	Double-blind placebo-controlled Food Challenge
DGAKI	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EoE	eosinophile Ösophagitis
FAIM	Food Allergy Independent Measure
FAQLQ	Food Allergy Quality of Life Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IgE	Immunglobulin-E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCAD	Schwere Mastzellaktivierungserkrankung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PRACTALL	Practical Allergy
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 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 15.10.2021 übermittelt.

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 erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 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
Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Anwendung kann bei Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen. c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. 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.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von AR101 besteht aus den Studien ARC003 und ARC010. Die Studien ARC003 und ARC010 sind randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von AR101 mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter

von 4-55 Jahren (ARC003) bzw. im Alter von 4-17 Jahren (ARC010). Neben einer Serumkonzentration $\geq 0,35$ kU_A/l an IgE-Antikörpern gegen Erdnuss innerhalb der letzten 12 Monate und / oder einem um ≥ 3 mm größeren mittleren Quaddeldurchmesser nach einem Erdnuss-Hautpricktest im Vergleich mit der Negativkontrolle wurde die Diagnose im Rahmen einer Double-blind placebo-controlled Food Challenge (DBPCFC) bei Screening bestätigt. Einschlusskriterium waren dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 bzw. bei ≤ 300 mg in der Studie ARC010. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den Practical-Allergy (PRACTALL)-Leitlinien.

In der Studie ARC003 wurden 555 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit AR101 (N = 416) oder mit Placebo (N = 139) zugeteilt. Die davon relevante Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren umfasst 374 Kinder im AR101-Arm und 125 Kinder im Placeboarm. In der Studie ARC010 wurden 175 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit AR101 (N = 132) oder mit Placebo (N = 43) zugeteilt.

Das Dosierungsschema von AR101 unterteilt sich in eine initiale Dosisescalation von 1 Tag (an Tag 2 wurde die 3 mg-Dosis erneut verabreicht, um über den aufgetretenen Schweregrad der Symptome über den Übertritt in die nächste Behandlungsphase zu entscheiden), eine Dosissteigerungsphase (zwischen 20 und maximal 40 Wochen), bei der die Medikation täglich in 2-wöchigen Intervallen beginnend mit 3 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 mg aufdosiert wird, und eine Erhaltungsphase mit einer täglichen Dosis von 300 mg (24 bis 28 Wochen in ARC003 und 12-16 Wochen in ARC010).

Die Dosierung von AR101 erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation. Während der gesamten Studiendauer mussten die Patientinnen und Patienten eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Allergische Reaktionen wurden im Rahmen der Dosisescalation im Studienzentrum nach festgelegten Kriterien erhoben und nach Schweregrad eingestuft. Zur Behandlung von akuten allergischen Reaktionen konnten als Notfallmedikamente Antihistaminika und / oder Adrenalin, und, wenn indiziert, auch zusammen mit i. v.-Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonisten, Sauerstoff und / oder Steroiden erfolgen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in den Studien ARC003 und ARC010 hinreichend umgesetzt.

Nach Erreichen der maximalen Dauer der Erhaltungsphase wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beendet und eine DBPCFC (Exit-DBPCFC) durchgeführt. Primärer Endpunkt in beiden Studien war das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (in Studie ARC003 nur in Nordamerika von 600 mg Erdnussprotein) mit nicht mehr als milden Symptomen bei der Exit-DBPCFC. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben. Allerdings bildet die DBPCFC keine Alltagsituation ab, sodass deren Ausgang keine Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos und der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition erlaubt. Somit wird auch der vom pU posthoc definierte Endpunkt Symptomfreiheit (definiert als keine Symptome bis zur einer maximal getesteten Dosis von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC) nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im außerklinischen Verlauf angesehen.

Vergleichbarkeit der Studien ARC003 und ARC010 für die quantitative Ergebnisinterpretation

Die Studien ARC003 und ARC010 sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien als auch der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weitestgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen in der per Protokoll definierten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein bei Studieneinschluss, der Behandlungsdauer sowie dem Ort der Durchführung. Die Unterschiede sind jedoch nicht gravierend, sodass die beiden Studien ARC003 und ARC010 metaanalytisch zusammengefasst werden können.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien ARC003 und ARC010 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs jeweils als hoch bewertet.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können mit Ausnahme des Endpunkts Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen trotz teilweise hohem Verzerrungspotenzial aufgrund von selbst berechneten Sensitivitätsanalysen für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt eine reduzierte Aussagesicherheit vor, sodass hierfür maximal Hinweise ausgesprochen werden können.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien ARC003 und ARC010 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

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU legt Auswertungen zu den Instrumenten Food Allergy Independent Measure (FAIM) und Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ) vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien geplante Erhebung der Instrumente FAQLQ und FAIM nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation adäquat zu erfassen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus 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.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus 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.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Systemische allergische Reaktionen

Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Schwere systemische allergische Reaktionen

Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus 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.

Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils bevorzugter Begriff [PT], UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Systemorganklasse [SOC], UE)

Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

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 Kurzzeiteffekten möglich.

In der Gesamtschau zeigen sich für AR101 im Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten ausschließlich negative Effekte mit jeweils beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Bei der Therapie mit AR101 handelt es sich um eine Dauertherapie, bei der sich die Patientinnen und Patienten dennoch durchgehend erdnussfrei ernähren müssen und empfohlene Maßnahmen zur Minderung der mit Co-Faktoren verbundenen Risiken während der Behandlung beachten müssen. Damit sind die Patientinnen und Patienten auch unter Therapie mit AR101 weiterhin hinsichtlich ihrer Ernährungs- und Lebensweise eingeschränkt. Zudem beschränken sich die beobachteten Nachteile von AR101 – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – nicht ausschließlich auf die Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch noch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.

Ogleich bezüglich des Endpunkts Symptombefreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von AR101 gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt dieser sich nicht im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies auf die zu kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der

Provokationstesting im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden. Des Weiteren liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese Daten wären wichtig, um den Einfluss der Dauertherapie mit AR101 bei gleichzeitig beibehaltener erdnussvermeidender Diät auf die Patientinnen und Patienten zu beurteilen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von AR101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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
Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c	Beleg für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Anwendung kann bei Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p> <p>c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. 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 den für die vorliegende Bewertung relevanten Studien wurde die Diagnose einer Erdnussallergie im Rahmen einer DBPCFC bei Screening bestätigt (Einschlusskriterium waren dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 bzw. bei ≤ 300 mg in der Studie ARC010). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie übertragbar sind, bei denen keine DBPCFC zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt wird und / oder die weniger schwer betroffen sind (d. h. dosislimitierende Symptome in der DBPCFC erst bei > 300 mg zeigen). Gemäß Fachinformation wird keine DBPCFC gefordert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 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
Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Anwendung kann bei Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen. c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. 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 [3].

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der keine Einschränkung der Mindeststudiendauer bei den Einschlusskriterien vornimmt und darüber hinaus „Nachfolgestudien von RCTs“ einschließt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu AR101 (Stand zum 06.10.2021)
- bibliografische Recherche zu AR101 (letzte Suche am 20.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu AR101 (letzte Suche am 06.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu AR101 (letzte Suche am 06.10.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu AR101 (letzte Suche am 03.11.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien 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 (ja / nein [Zitat])
PALISADE (ARC003 ^c)	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5,6]	ja [7]
ARTEMIS (ARC010 ^c)	ja	ja	nein	ja [8]	ja [9,10]	ja [11]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von AR101 besteht aus den Studien ARC003 und ARC010.

Dies weicht vom pU ab, der zusätzlich die Studien ARC004 [12-14] und ARC007 [15] einschließt. Die beiden Studien sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von AR101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Studie ARC004: kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie ARC004 ist eine offene Verlängerungsstudie zur Studie ARC003 (siehe Abschnitt 2.3.2) in der alternative Dosierungsabstände (d. h. auch nicht tägliche) für die Erhaltungsphase der Behandlung mit AR101 untersucht wurden. Patientinnen und Patienten, welche die doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation am Ende der Behandlung (Exit-Double-blind placebo-controlled Food Challenge [DBPCFC]) in der Studie ARC003 erfolgreich abschlossen, konnten in die Studie ARC004 übergehen (zur Beschreibung der Durchführung der DBPCFC siehe Abschnitt 2.3.2). Ein erfolgreicher Abschluss der Studie ARC003 war definiert als das Auftreten keiner oder milder Symptome nach der 300 mg-Dosis Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) in der Exit-DBPCFC. Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Studie ARC003 wurden Gruppe 1 und Patientinnen und Patienten des Interventionsarms der Studie ARC003 Gruppe 2 zugeteilt. Gruppe 2 wurde wiederum in mehrere Kohorten (1, 2, 3A, 3B, 3C) unterteilt, in denen AR101 in verschiedenen Dosierungsintervallen (unter anderem nicht täglich) verabreicht wurde. Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit von UEs im Studienverlauf.

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens Kohorte 1 und 3A heran, in denen die Patientinnen und Patienten AR101 täglich in der Dosierung gemäß Fachinformation [16] erhielten. Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 und aus Kohorte 3A wurden nach Abschluss der Studie ARC003 28 bzw. 56 Wochen weiter mit AR101 behandelt. Damit liegen aus Sicht des pU in Kombination mit der Studie ARC003 Daten vor, die Aussagen zu langfristigen Behandlungseffekten von AR101 erlauben. In Kohorte 1 und Kohorte 3A wurden 112 bzw. 31 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. In den vom pU herangezogenen Kohorten erhielten die Patientinnen und Patienten ausschließlich AR101. Ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) liegt nicht vor. Aussagen zu nachhaltigen Effekten sind über die Studie ARC004 in Kombination mit der Studie ARC003 nicht möglich. Die Studie ARC004 wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studie ARC007: keine Erhaltungsphase und insgesamt zu kurze Studiendauer

Die Studie ARC007 ist eine doppelblinde, in Nordamerika durchgeführte und placebokontrollierte RCT, in die Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit IgE-vermittelter Erdnussallergie eingeschlossen wurden. Die Diagnose basierte explizit nicht auf einer DBPCFC, sondern ausschließlich auf klinischen Symptomen einer Allergie im zeitlichen Zusammenhang mit einer oralen Erdnussexposition sowie einer Serum-IgE-Antikörperkonzentration ≥ 14 kU_A/l und einem um ≥ 8 mm größeren mittleren Quaddeldurchmesser nach

einem Erdnuss-Hautpricktest im Vergleich mit der Negativkontrolle. Insgesamt wurden 506 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach den Altersklassen 4 bis 11 Jahre und 12 bis 17 Jahre den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt (338 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 168 Patientinnen und Patienten in den Placeboarm).

Die Studie umfasste eine initiale Aufdosierungsphase sowie Dosissteigerungsphase entsprechend dem in den Studien ARC003 und ARC010 eingesetzten Schema (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 2.3.2). Geplant war eine Gesamtbehandlungsdauer zwischen 20 und maximal 48 Wochen, je nachdem, wie schnell die Dosisescalation von einer Stufe auf die nächsthöhere erfolgen konnte. Durch erlaubte Dosisreduktionen und Reescalationen war eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen möglich. Die mediane Behandlungsdauer lag in beiden Armen bei 5,6 Monaten und im Mittel bei 5,4 Monaten im Interventionsarm bzw. 5,5 Monaten im Placeboarm. Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit von UEs im Studienverlauf.

Eine Behandlung mit AR101 sieht nach der initialen Aufdosierung und Dosissteigerungsphase eine Erhaltungsphase mit 300 mg AR101 täglich vor [16]. In der Studie ARC007 war eine Erhaltungsphase nicht vorgesehen, die Patientinnen und Patienten befanden sich nur etwa 2 Wochen in der Erhaltungsdosis. Die Erhaltungstherapie stellt allerdings einen wesentlichen Bestandteil des Behandlungskonzepts von AR101 dar und ist für die Bewertung des Behandlungserfolgs unabdingbar. Darüber hinaus sind die mediane und mittlere Behandlungsdauer mit weniger als 6 Monaten zu kurz, um Aussagen über Kurzzeiteffekte zu erlauben (siehe Abschnitt 2.2). Die Studie ARC007 ist damit für die Nutzenbewertung nicht relevant.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ARC003	RCT, doppelblind, parallel	<p>Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 55 Jahren mit Erdnussallergie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serum-IgE-Antikörper gegen Erdnuss $\geq 0,35$ kU_A/l (innerhalb der letzten 12 Monate) und / oder Erdnuss-Pricktest von ≥ 3 mm im Vergleich zur Negativkontrolle ▪ dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein während der Screening-DBPCFC^{b, c} 	<p>AR101 (N = 416) Placebo (N = 139)</p> <p>davon relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten im Alter von 4–17 Jahren):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AR101 (n = 374)^d ▪ Placebo (n = 125)^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28 Tage (inkl. Screening-DBPCFC)^b ▪ Behandlung (insgesamt 44–68 Wochen^e): <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2 Tage (initiale Aufdosierung) ▫ 20–40 Wochen^e (Dosissteigerung) ▫ 24–28 Wochen^e (Erhaltung) ▪ Exit-DBPCFC^b ▪ Beobachtung: bis zu 30 Tage^{f, g} 	<p>69 Zentren in: Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Kanada, Niederlande, Irland, Italien, Schweden, Spanien, USA</p> <p>12/2015–12/2017</p>	<p>primär: Tolerieren von 1000 mg (kumulativ 2043 mg) in Europa bzw. von 600 mg (kumulativ 1043 mg) in Nordamerika Erdnussprotein mit keinen oder milden Symptomen bei der Exit-DBPCFC</p> <p>sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
ARC010	RCT, doppelblind, parallel	<p>Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Erdnussallergie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serum-IgE-Antikörper gegen Erdnuss $\geq 0,35$ kU_A/l (innerhalb der letzten 12 Monate) und / oder Erdnuss-Pricktest von ≥ 3 mm im Vergleich zur Negativkontrolle ▪ dosislimitierende Symptome bei ≤ 300 mg Erdnussprotein während der Screening-DBPCFC^{b, c} 	<p>AR101 (N = 132) Placebo (N = 43)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28 Tage (inkl. Screening-DBPCFC)^b ▪ Behandlung (insgesamt 32–56 Wochen^e): <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2 Tage (initiale Aufdosierung) ▫ 20–40 Wochen^e (Dosissteigerung) ▫ 12–16 Wochen^e (Erhaltung) ▪ Exit-DBPCFC^b ▪ Beobachtung: bis zu 30 Tage^{f, g} 	<p>18 Zentren in: Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Schweden, Spanien, Vereinigtes Königreich</p> <p>06/2017–02/2019</p>	<p>primär: Tolerieren von 1000 mg (kumulativ 2043 mg) Erdnussprotein mit keinen oder milden Symptomen bei der Exit-DBPCFC</p> <p>sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

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

Studie	Studiendesign	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. 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>c. gemäß geringfügig modifizierten PRACTALL-Richtlinien (Abbildung 3 in [17])</p> <p>d. Davon haben 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 1 Patientin bzw. Patient im Placeboarm keine Studienmedikation erhalten.</p> <p>e. die Obergrenze bezieht sich auf die maximal erlaubte Behandlungsdauer, die Dosisreduktionen und Reeskalationen erlaubt; die Untergrenze bezieht sich auf die Dauer, die benötigt wird, wenn alle Dosisesskalationsstufen planmäßig durchlaufen werden</p> <p>f. Patientinnen und Patienten wurden bei einem vorzeitigen Therapieabbruch (d. h. vor Erreichen der maximalen Behandlungsdauer der Erhaltungstherapie) nur für 14 Tage (ARC003) bzw. 14 bis 16 Tage (ARC010) nachbeobachtet.</p> <p>g. Nach Abschluss der Studie war eine weiterführende Behandlung mit AR101 in den Follow-up-Studien ARC004 (für Studie ARC003) und ARC008 (für Studie ARC010) möglich.</p> <p>DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; IgE: Immunglobulin E; kU_A: Kilo-Units of Allergen-specific IgE; n: relevante Teilpopulation; 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: AR101vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ARC003	<p>AR101 oral, in Trägernahrungsmittel gemischt</p> <p>1. initiale Dosisescalation (2 Tage)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1: 0,5 / 1 / 1,5 / 3 / 6 mg in aufsteigender Dosierung alle 20–30 Minuten ▫ Tag 2: 3 mg <p>2. Dosissteigerung (20–40 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ täglich: Dosiserhöhungen in 2-wöchigen Intervallen bis eine tägliche Dosierung von 300 mg erreicht wurde: 3 / 6 / 12 / 20 / 40 / 80 / 120 / 160 / 200 / 240 / 300 mg <p>3. Erhaltung (24–28 Wochen)^a</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 Dosisschema waren in der Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase aufgrund von auftretenden allergischen Reaktionen erlaubt (Dosisreduktion oder Dosisverzögerung^b). ▪ Patientinnen und Patienten sollten eine erdnussvermeidende Ernährung einhalten. 	
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immuntherapie gegen ein anderes Allergen, bei der die Erhaltungsdosis noch nicht erreicht wurde ▪ steroidbasierte Medikamente (i. v., i. m., oral)^c ▪ Antihistaminika 5 Halbwertszeiten vor dem ersten Tag der initialen Dosisescalation, des Pricktest oder der Screening-DBPCFC ▪ therapeutische Antikörper (z. B. Omalizumab), Erdnuss-Immuntherapie oder jegliche Immunmodulationstherapie (ausgenommen Kortikosteroide) innerhalb der letzten 6 Monate 	
	<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Omalizumab, systemische orale Kortikosteroide über > 3 aufeinanderfolgende Wochenorale Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Kalziumkanalblocker, trizyklische Antidepressiva ▪ immunmodulatorische (einschließlich immunsuppressive) Arzneimittel ▪ prophylaktische Gabe von Antihistaminika^d 	
	<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 Anwendung von Steroiden nach Haut-Pricktests ▪ Behandlung akuter allergischer Reaktionen mit Antihistaminika und / oder Adrenalin, wenn indiziert mit i. v.-Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonist, Sauerstoff, und / oder Steroiden^e ▪ symptomatische Behandlung bei chronischen und / oder wiederkehrenden UEs^f 	
ARC010	<p>AR101 oral, in Trägernahrungsmittel gemischt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ initiale Dosisescalation und Dosissteigerung siehe Studie ARC003 ▪ Erhaltung (12–16 Wochen)^a <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 Dosisschema waren in der Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase aufgrund von auftretenden allergischen Reaktionen erlaubt (Dosisreduktion oder Dosisverzögerung^b). ▪ Patientinnen und Patienten sollten eine erdnussvermeidende Ernährung einhalten. 	

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

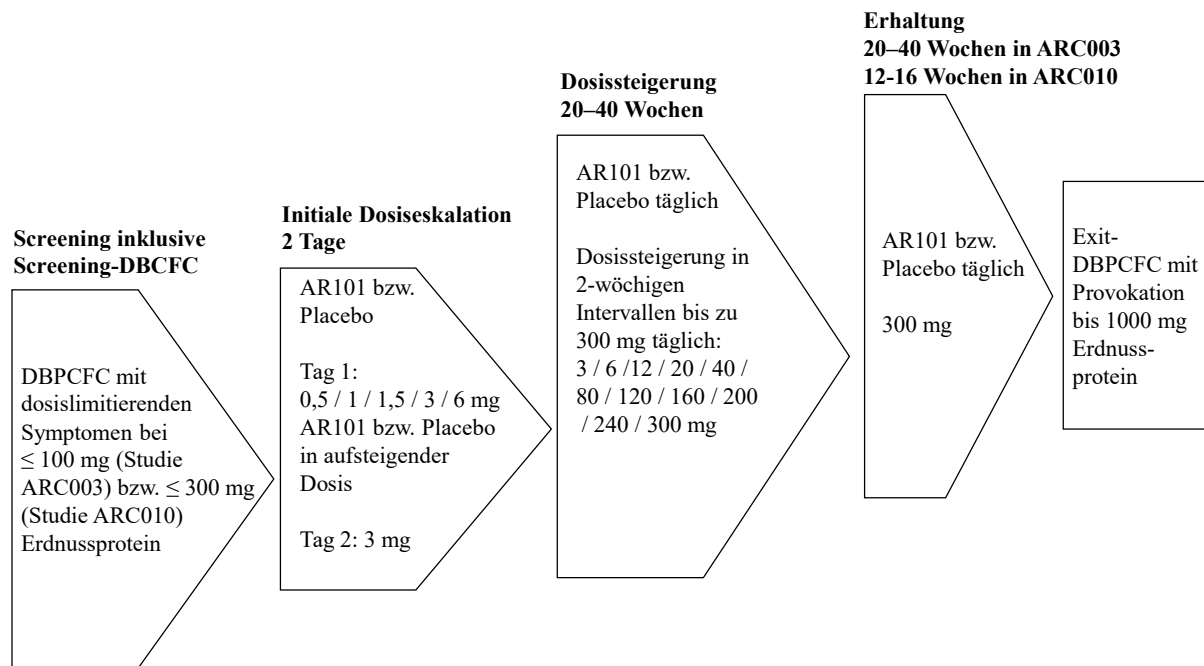
Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erdnusspezifische oder andere Nahrung betreffende Immuntherapie innerhalb der vorangegangenen 5 Jahre ▪ orale oder parenterale Hochdosis-Kortikosteroid-Therapie^g ▪ Antihistaminika 5 Halbwertszeiten vor der initialen Dosis Eskalation, Pricktest oder der DBPCFC ▪ therapeutische Antikörper oder anderer Immunmodulatoren (ausgenommen Aeroallergene, Immuntherapien mit Gift oder Kortikosteroiden) innerhalb der vorangegangenen 6 Monate <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapeutische Antikörper (z. B. Omalizumab), systemische orale Kortikosteroide über > 3 aufeinanderfolgende Wochen, orale Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Kalziumkanalblocker, trizyklische Antidepressiva ▪ immunmodulatorische (einschließlich immunsuppressive) Arzneimittel ▪ prophylaktische Gabe von Antihistaminika^d <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von Asthma, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis, sowie die Verwendung topischer Steroide ▪ topische Steroide nach Haut-Pricktests ▪ Behandlung von akuten Reaktionen mit Antihistaminika und / oder Adrenalin, wenn indiziert mit i. v.-Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonist, Sauerstoff, und / oder Steroiden^e ▪ symptomatische Behandlung bei chronischen und / oder wiederkehrenden UEs^f 	
	<p>a. Sofern innerhalb der letzten Wochen der geplanten Erhaltungsphase eine Dosisreduktion der stabilen Dosis von 300 mg/Tag erforderlich war, konnte die Erhaltungsphase bis zu 4 Wochen verlängert werden.</p> <p>b. Bei Dosisverzögerungen von ≥ 15 aufeinanderfolgenden Tagen aus irgendeinem Grund während des Studienzeitraums (mit Ausnahme von Dosisverzögerungen aufgrund von chronischen oder wiederkehrenden gastrointestinalen UEs zum Zeitpunkt oder vor Erreichen einer Dosisstufe von 20 mg), wurden Patientinnen und Patienten als Eskalationsversager gewertet und die Therapie abgebrochen.</p> <p>c. tägliche orale Einnahme > 1 Monat innerhalb des vorangegangenen Jahrs oder Stoßtherapie (oral, i. v., i. m.) innerhalb der letzten 3 Monate oder mehr als 2 Stoßtherapien (oral, i. v., i. m.) innerhalb des vorangegangenen Jahres mit einer Dauer von ≥ 1 Woche</p> <p>d. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinträchtigen könnten, sollten 5 Halbwertszeiten des Medikaments vor dem ersten Tag der ersten Dosis-Eskalation, des Haut-Pricktests bzw. der DBPCFCs abgesetzt werden.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten ohne bereits vorhandenen Adrenalin-Autoinjektor wurde vor Einnahme der ersten Dosis ein Autoinjektor verschrieben.</p> <p>f. Eine symptomatische Behandlung bei chronischen und / oder wiederkehrenden UEs war ergänzend zur Dosisreduktion (jedoch nicht als Ersatz für eine Dosisreduktion) erlaubt. Vor einer erneuten Dosis-Eskalation sollte ein Versuch für ein Einstellen der symptomatischen Therapie unternommen werden.</p> <p>g. tägliche Einnahme > 1 Monat innerhalb des vorangegangenen Jahrs oder 1 Behandlung in den letzten 3 Monaten oder ≥ 2 Behandlungen innerhalb des vorangegangenen Jahres mit einer Dauer von ≥ 1 Woche.</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym-Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; i. m.: intramuskulär; i. v. intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Studiencharakteristika

Die Studien ARC003 und ARC010 sind randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von AR101 mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 55 Jahren (ARC003) bzw. im Alter von 4 bis 17 Jahren (ARC010). Der pU legt entsprechend

der Zulassung von AR101 [16] in Modul 4 A für beide Studien Analysen für die Population der 4- bis 17-Jährigen vor. Neben einer Serumkonzentration $\geq 0,35$ kU_A/l an IgE-Antikörpern gegen Erdnuss innerhalb der letzten 12 Monate und / oder einem um ≥ 3 mm größeren mittleren Quaddeldurchmesser nach einem Erdnuss-Hautpricktest im Vergleich mit der Negativkontrolle wurde die Diagnose im Rahmen einer DBPCFC bei Screening bestätigt (zur DBPCFC siehe Fließtext weiter unten). Einschlusskriterium waren dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 bzw. bei ≤ 300 mg in der Studie ARC010. Somit wurden in die Studie ARC010 gemäß Studienprotokoll grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Vergleich zu denen in der Studie ARC003 mehr Erdnüsse vertrugen und damit weniger stark von der Erdnussallergie betroffen waren. Der Anteil dieser weniger stark betroffenen Patientinnen und Patienten lag bei 21 % (siehe Tabelle 9). In der Studie ARC003 wurden 555 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit AR101 (N = 416) oder mit Placebo (N = 139) stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa) zugeteilt. Die davon relevante Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren umfasst 374 Kinder im AR101-Arm und 125 Kinder im Placeboarm. Die Ausführungen zur Studie ARC003 beziehen sich nachfolgend auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation. In der Studie ARC010 wurden 175 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit AR101 (N = 132) oder mit Placebo (N = 43) zugeteilt. Die Studie ARC010 wurde ausschließlich in Europa durchgeführt.

Die Dosierung von AR101 erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation [16]. Da gemäß Fachinformation die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Allergiesymptomen nach der Einnahme von AR101 bei Patientinnen und Patienten höher sein kann, wenn bestimmte Co-Faktoren (z. B. körperliche Anstrengung, leerer Magen, heiße Duschen/Bäder) vorliegen, finden sich dazu sowohl in den Studienprotokollen als auch in der Fachinformation entsprechende Vorgaben.



DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge

Abbildung 1: Studiendesign der Studien ARC003 und ARC010

Das Dosierungsschema von AR101 unterteilt sich in eine initiale Dosisescalation von 1 Tag (an Tag 2 wurde die 3 mg-Dosis erneut verabreicht, um mittels dem aufgetretenen Schweregrad der Symptome über den Übertritt in die nächste Behandlungsphase zu entscheiden), eine Dosissteigerungsphase, bei der die Medikation täglich in 2-wöchigen Intervallen beginnend mit 3 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 mg aufdosiert wird, und eine Erhaltungsphase mit einer täglichen Dosis von 300 mg (siehe Tabelle 7 und Abbildung 1). Die Initiierung einer neuen Dosisstufe erfolgte stets im Studienzentrum unter medizinischer Aufsicht. Nach Erreichen der 300 mg-Dosis erfolgten weitere Studienvisiten, die erste nach 2 Wochen, danach alle 4 Wochen. Allergische Reaktionen bzw. UEs, die zwischen den Studienvisiten auftraten, wurden in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert und die Einträge bei jeder Studienvisite überprüft.

Patientinnen und Patienten, die in der initialen Dosisescalationsphase nach Gabe der 3 mg-Dosis dosislimitierende Symptome bzw. nach der Gabe der konfirmatorischen 3 mg-Dosis an Tag 2 moderate oder schwere Symptome entwickelten, durften nicht in die Dosissteigerungsphase übergehen. Die Dosissteigerungsphase war in beiden Studien auf maximal 40 Wochen beschränkt. Im Idealfall, das heißt, wenn jede Dosisescalationsstufe im Abstand von 14 Tagen erreicht wurde und keine Dosisverzögerung oder Dosisreduktion mit anschließender Reescalation notwendig war, konnte die Dosissteigerungsphase nach 20 Wochen abgeschlossen sein.

Die geplante Dauer der Erhaltungsphase lag in der Studie ARC003 bei 24 Wochen und war damit länger als in der Studie ARC010 mit geplant 12 Wochen. Im Falle einer erforderlichen

Dosisreduktion der stabilen 300 mg-Dosis am Ende der Erhaltungsphase konnte diese in beiden Studien um bis zu 4 Wochen verlängert werden, sodass sich eine maximale Dauer der Erhaltungsphase von 28 bzw. 16 Wochen ergeben konnte.

Während der gesamten Studiendauer mussten die Patientinnen und Patienten eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Allergische Reaktionen wurden im Rahmen der Dosisescalation im Studienzentrum nach festgelegten Kriterien erhoben und nach Schweregrad eingestuft. Zur Behandlung von akuten allergischen Reaktionen konnten als Notfallmedikamente Antihistaminika und / oder Adrenalin, und, wenn indiziert, auch zusammen mit i. v.-Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonisten, Sauerstoff und / oder Steroiden erfolgen. Eine prophylaktische Gabe von Antihistaminika vor den Dosiserhöhungen war nicht erlaubt, zudem mussten Antihistaminika rechtzeitig (5 Halbwertszeiten) vor der DBPCFC abgesetzt werden. Insgesamt war in beiden Studien der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Notfallmedikation über den Studienverlauf in der initialen Dosisescalation und Dosissteigerungsphase im Interventionsarm rund 20 % höher als im Vergleichsarm (ARC003: 69 % bzw. 48 % [initiale Dosisescalation und Dosissteigerungsphase]; ARC010: initiale Dosisescalation: 16 % vs. 1 %, Dosissteigerungsphase: 51 % vs. 33 %). In der Erhaltungsphase waren die Unterschiede im Einsatz von Notfallmedikation geringer. So erhielten in der Studie ARC003 45 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 42 % im Vergleichsarm eine Notfallmedikation. In der Studie ARC010 lag der Anteil bei 31 % bzw. 24 %.

Eine symptomatische Behandlung bei chronischen und / oder wiederkehrenden UEs war ergänzend zur Dosisreduktion (jedoch nicht als Ersatz für eine Dosisreduktion) erlaubt. Vor einer erneuten Dosis-Eskalation sollte ein Versuch für ein Einstellen der symptomatischen Therapie unternommen werden.

Nach Erreichen der maximalen Dauer der Erhaltungsphase wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beendet und die DBPCFC durchgeführt (siehe dazu folgenden Abschnitt unten). Die Patientinnen und Patienten wurden anschließend für 30 Tage in Bezug auf UEs nachbeobachtet. Primärer Endpunkt in beiden Studien war das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (in Studie ARC003 nur in Nordamerika von 600 mg Erdnussprotein) mit nicht mehr als milden Symptomen bei der Exit-DBPCFC. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und UEs erhoben.

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 den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien 2 DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-

DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert (siehe Tabelle 8). In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Zur Verabreichung der Provokationsdosis sollte in der Screening- und der Exit-DBPCFC jeweils die gleiche Trägernahrung verwendet werden. Antihistaminika und andere Medikamente, die die Beurteilung einer allergischen Reaktion beeinflussen könnten, mussten etwa 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Medikaments vor der DBPCFC abgesetzt werden. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin / einem Arzt medizinisch überwacht, die / der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den Practical-Allergy(PRACTALL)-Leitlinien [17]. Die Schwere der auftretenden Symptomatik im Rahmen der Exit-DBPCFC wurde entsprechend der PRACTALL-Leitlinien bewertet [18]. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen. Symptomatische Therapien zur Behandlung von UEs, die unter der Studienmedikation auftraten, mussten 4 Wochen vor der Exit-DBPCFC abgesetzt werden.

Tabelle 8: Dosisstufen in der Screening- und Exit-DBPCFC in den Studien ARC003 und ARC010

Screening / Exit DBPCFC	Dosis in mg	Studie ARC003	Studie ARC010	Kumulative Dosis Erdnussprotein (mg) Exit-DBPCFC ^a
Screening	1	x	x	0 (oder 1)
Screening und Exit	3	x	x	3 (oder 4)
Screening und Exit	10	x	x	13 (oder 14)
Screening und Exit	30	x	x	43 (oder 44)
Screening und Exit	100	x	x	143 (oder 144)
Screening und Exit	300	x (nur Exit)	x (Screening und Exit)	443 (oder 444)
Exit	600	x	x	1043 (oder 1044)
Exit	1000	x	x	2043 (oder 2044)

a. Patientinnen und Patienten, die in der Screening-DBPCFC die 1 mg-Dosis Erdnussprotein nicht tolerierten, mussten in der Exit-DBPCFC mit einer Dosis von 1 mg starten. Nach Ermessen des Prüfpersonals konnten in der Exit-DBPCFC eine Dosis von 1 mg hinzugefügt werden.

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 den Studien ARC003 und ARC010 operationalisiert als Einhaltung einer erdnussvermeidenden Diät. Zudem wurde aus Gründen der Verblindung ein Placebo im Vergleichsarm verabreicht. Eine versehentliche Erdnussexposition wurde im elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Die Dokumentation umfasste auch das Auftreten von allergischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer versehentlichen Erdnussexposition. Bei klinischer Notwendigkeit konnte in beiden Armen die Gabe von Notfallmedikation erfolgen (siehe oben).

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien ARC003 und ARC010 hinreichend umgesetzt.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ARC003		ARC010	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo
	N ^a = 374	N ^a = 125	N ^a = 132	N ^a = 43
Alter [Jahre], MW (SD)	9,7 (3,6)	9,6 (3,6)	9 (3,7)	9,5 (3,9)
Altersgruppe, n (%)				
4–11 Jahre	238 (64)	89 (72)	97 (73)	30 (70)
12–17 Jahre	134 (36)	35 (28)	35 (27)	13 (30)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	39 / 61	48 / 52	37 / 63
Abstammung, n (%)				
weiß	292 (79)	97 (78)	108 (82)	35 (81)
asiatisch	41 (11)	8 (7)	2 (2)	2 (5)
schwarz / afroamerikanisch	6 (2)	3 (2)	1 (< 1)	0 (0)
Ureinwohner Amerikas	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
hawaiianisch / pazifische Inselbewohner	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
andere	31 (8)	16 (13)	12 (9)	3 (7)
nicht angegeben	0 (0)	0 (0)	11 (8)	4 (9)
geografische Region, n (%)				
Nordamerika	306 (81)	100 (81)	0 (0)	0 (0)
Europa	70 (19)	24 (19)	132 (100)	43 (100)
Ps-IgE [kU _A /l], Median [Q1; Q3]	69,0 [18,6; 194,3]	74,8 [28,9; 251]	43,5 [5,2; 147]	69,7 [20,7; 103]
Quaddeldurchmesser [mm], Median [Q1; Q3]	11 [9; 14,5]	12 [9; 15,3]	9,5 [7,5; 12,3]	9,8 [8; 12,5]
maximal tolerierte Dosis in Screening- DBPCFC				
Median [Q1;Q3]	10 [k. A. ^b]	10 [k. A. ^b]	10 [k. A. ^b]	10 [k. A. ^b]
MW (SD)	14,8 (12,2)	16,0 (12,5)	34,0 (45,0)	24,8 (32,6)
Kategorien, n (%)				
keine	20 (5)	6 (5)	16 (12)	3 (7)
1 mg	31 (8)	9 (7)	13 (10)	6 (14)
3 mg	77 (21)	25 (20)	15 (11)	6 (14)
10 mg	104 (28)	31 (25)	29 (22)	11 (26)
30 mg	140 (38)	53 (43)	28 (21)	11 (26)
100 mg	0 (0)	0 (0)	31 (23)	6 (14)
300 mg	-	-	0 (0)	0 (0)
Asthma ^c , n (%)	198 (53)	77 (56)	56 (42)	14 (33)
Krankheitsdauer: Monate seit Diagnose [Monate], Median [Q1; Q3]	87,5 [53,6; 128,3]	84,5 [59,3; 126,0]	59,9 [37,3; 93,0]	56,5 [28,7; 107,2]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ARC003		ARC010	
	AR101	Placebo	AR101	Placebo
	N ^a = 374	N ^a = 125	N ^a = 132	N ^a = 43
Anzahl bisheriger anaphylaktischer Reaktionen, n (%)				
0	103 (28)	35 (28)	74 (56)	21 (49)
1	161 (43)	48 (39)	33 (25)	16 (37)
2	56 (15)	27 (22)	13 (10)	5 (12)
3	29 (8)	7 (6)	8 (6)	0 (0)
> 3	23 (6)	7 (6)	4 (3)	1 (2)
ehemalige und aktuelle weitere Allergien (exklusive Erdnussallergie), n (%)	353 (94) ^d	118 (95) ^d	120 (91) ^d	40 (93) ^d
Therapieabbruch, n (%)	80 (21) ^e ^f	10 (8) ^e ^f	26 (19) ^e ^g	3 (7) ^e ^g
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Für [Q1; Q3] liegen nur Werte für die Gesamtpopulation bzw. in ARC003 für die relevante Teilpopulation der 4- bis 17-Jährigen und nicht pro Studienarm vor: [3; 30].</p> <p>c. Gemäß Einschlusskriterien waren Patientinnen und Patienten mit i) schwerem Asthma und ii) unkontrolliertem mildem oder moderatem Asthma von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p>d. darunter Patientinnen und Patienten mit weiteren Nahrungsmittelallergien: 245 (66 %) vs. 80 (65 %) in Studie ARC003 und 81 (61 %) vs. 21 (49 %) in Studie ARC010</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Häufige Gründe für Therapieabbruch waren: UEs (9 % vs. 2 %) und Rückzug der Einwilligung (8 % vs. 5 %). Angaben in % beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>g. Häufigster Grund für Therapieabbruch waren UEs (11 % vs. 2 %). Angaben in % beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten.</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 Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Ps-IgE: erdnusspezifisches Immunglobulin E; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen innerhalb der Einzelstudien vergleichbar. Die Charakteristika waren auch zwischen den beiden Studien weitestgehend ausgeglichen. Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten liegt in beiden Studien zwischen 9 und 10 Jahren. Der Anteil der 4-11-Jährigen liegt bei etwa 70 % der Studienpopulationen, und etwa 80 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studien war weiß. Knapp 20 % der Patientinnen und Patienten der Studie ARC003 wurden in Europa und ca. 80 % in Nordamerika eingeschlossen; die Studie ARC010 wurde ausschließlich in Europa durchgeführt. Die mittlere maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein zum Zeitpunkt des Screenings liegt in der Studie ARC010 höher (34,0 mg bzw. 24,8 mg) als in der Studie ARC003 (14,8 mg bzw. 16,0 mg). Im Median tolerierten zu Screening sowohl die Patientinnen und Patienten der Studie ARC003 als auch der Studie ARC010 in beiden Armen maximal 10 mg Erdnussprotein.

Studienverlauf

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

In den Studien ARC003 und ARC010 betrug die mediane Dauer der initialen Dosisescalation in beiden Studienarmen jeweils 2 Tage, die Dosissteigerungsphase dauerte in der Studie ARC003 im Median 154 bzw. 149 Tage und in der Studie ARC010 in beiden Studienarmen 153 Tage, die Erhaltungsphase betrug in der Studie ARC003 in beiden Studienarmen im Median jeweils 175 Tage und in der Studie ARC010 104 bzw. 97 Tage. Die mittlere Behandlungsdauer in Tagen (Standardabweichung [SD]) lag mit 302 (104) vs. 320 (68) Tagen in der Studie ARC003 etwas höher als in der Studie ARC010 (248 [107] vs. 264 [58] Tage). Die mediane Behandlungsdauer insgesamt betrug in der Studie ARC003 331 bzw. 328 Tage und in der Studie ARC010 259 bzw. 257 Tage im Interventions- bzw. Kontrollarm.

Vergleichbarkeit der Studien ARC003 und ARC010 für die quantitative Ergebnisinterpretation

Die Studien ARC003 und ARC010 sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien als auch der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weitestgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen in der per Protokoll definierten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein bei Studieneinschluss, der Behandlungsdauer sowie dem Ort der Durchführung. Die Studie ARC003 wurde größtenteils in Nordamerika, die Studie ARC010 ausschließlich in Europa durchgeführt. Die tatsächliche Behandlungsdauer war aufgrund der unterschiedlich lang geplanten Erhaltungsphasen in der Studie ARC003 länger verglichen mit der Studie ARC010 (siehe oben). Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien bezüglich des Auftretens von dosislimitierenden Symptomen bei maximal 100 mg (Studie ARC003) bzw. 300 mg Erdnussprotein (Studie ARC010) wurden in der Studie ARC010 auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gemäß der getesteten Dosen in der Screening DBPCFC (siehe Tabelle 8) erst bei einer höheren Menge an Erdnussprotein (maximal tolerierte Dosis 100 mg statt 30 mg in der Studie ARC003) Symptome entwickeln. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit maximal tolerierter Dosis bei 100 mg liegt innerhalb der Studie ARC010 jedoch nur bei 21 %. Zudem liegt auch in der Studie ARC010 die mittlere maximal tolerierte Dosis Erdnussprotein zum Zeitpunkt des Screenings in einem niedrigen Bereich (34,0 mg bzw. 24,8 mg, siehe Tabelle 9). Insgesamt sind die beschriebenen Unterschiede nicht gravierend, sodass die beiden Studien ARC003 und ARC010 metanalytisch zusammengefasst werden können.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU basiert seine Einschätzung zur Durchführbarkeit von Metaanalysen auf allen von ihm eingeschlossenen Studien ARC003, ARC010, ARC007 sowie der nicht vergleichenden Studie ARC004. Auf Basis dieses Studienpools kommt der pU zu der Einschätzung, dass aufgrund relevanter Unterschiede in Studiendesign und in den Eigenschaften der jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen eine metaanalytische Zusammenfassung nicht sachgerecht ist.

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			
ARC003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ARC010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus und berücksichtigt hierbei die von ihm eingeschlossenen Studien ARC003, ARC004, ARC007 und ARC010.

Da die Studien ARC003 und ARC004 teilweise und die Studie ARC010 vollständig in Europa durchgeführt wurden, sei der europäische Versorgungskontext repräsentiert. Zwar werde gemäß verschiedener Publikationen [7,19-23] die Häufigkeit einer Erdnussallergie in den USA, in denen die Studien ARC003 und ARC004 überwiegend und die ARC007 fast ausschließlich (neben den USA gab es auch Studienzentren in Kanada) durchgeführt wurden, höher eingeschätzt als in Europa, allerdings sei die generelle Natur und Art der Entstehung als weitgehend unabhängig von regionalen Unterschieden anzusehen. Zudem träten in beiden Regionen dieselben Komorbiditäten wie allergische Rhinitis oder Asthma auf [24,25]. Weiterhin gibt der pU an, dass die Anwendung von Adrenalin als Notfallmedikation bei anaphylaktischen Reaktionen gemäß deutscher Leitlinie für akute Therapie und Management der Anaphylaxie [26] die Standardbehandlung darstelle und damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sei, auch wenn regional die Verwendung von Adrenalin unterschiedlich sei.

Der pU gibt weiterhin an, dass in Deutschland kein Register zu Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie zum Abgleich mit den Patientencharakteristika in den Studien existiere und darüber hinaus der Anteil an in Deutschland in die Studien ARC003 und ARC010 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu gering sei, um einen direkten Vergleich mit

den anderen Ländern innerhalb der jeweiligen Studie zu ermöglichen. Dennoch sieht der pU die Natur der Erkrankung als auch die empfohlene Behandlung innerhalb Europas unter Berufung auf verschiedener Leitlinien, Positionspapiere und Expertenpanels als weitgehend vergleichbar an [26-34].

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs \geq Grad 3
 - Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR (Consortium for Food Allergy Research) [35], für systemische allergische Reaktionen nach European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [29] für alle anderen UEs nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
 - Abbruch wegen UEs
 - systemische allergische Reaktionen
 - schwere (gemäß EAACI-Kriterien [29]) systemische allergische Reaktionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische 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 den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Systemische allergische Reaktionen ^{b, c}	Schwere systemische allergische Reaktionen ^{b, d}	Weitere spezifische UEs ^e
ARC003	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja
ARC010	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. schwere UEs \geq Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [35], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [29] für alle anderen UEs nach CTCAE
b. in Modul 4 A anaphylaktische Reaktion genannt; definiert gemäß Diagnosekriterien nach Sampson [18]; codiert als PT anaphylaktische Reaktion
c. Schweregrad 1 bis 3 (mild, moderat, schwer) gemäß EAACI-Kriterien [29]
d. Schweregrad 3 (schwer) gemäß EAACI-Kriterien [29]; beinhaltet auch anaphylaktischen Schock
e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Bauchschmerzen (PT, UE), Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE), Juckreiz im Mundraum (PT, UE), Parästhesie oral (PT, UE), Engegefühl im Hals (PT, UE), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)
f. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext

CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen

In den Studien ARC003 und ARC010 mussten die Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Patientinnen und Patienten angewiesen, zur Erfassung möglicher allergischer Reaktionen das Studienzentrum zu kontaktieren. Weiterhin erfolgte eine Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studienvsitede an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine zufällige 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 „Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit versehentlicher Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen“ darstellen. Die Auswertungen zu allergischen Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Allerdings besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet ein enger Zusammenhang zwischen Morbiditäts- und Nebenwirkungsendpunkten, da AR101 ein standardisiertes Erdnusspulver ist, also selbst das Allergen darstellt, durch dessen Gabe eine Desensibilisierung angestrebt wird. Die Einschätzung, ob eine versehentliche Erdnussexposition erfolgte, basiert in den Studien ARC003 und ARC010 rein auf der Einschätzung der Patientin / des Patienten bzw. deren / dessen Sorgeberechtigten. Danach richtet sich auch, ob ein aufgetretenes allergisches Ereignis als allergische Reaktion aufgrund einer versehentlichen Erdnussexposition eingestuft wird (wenn eine versehentliche Exposition von der Patientin / des Patienten bzw. deren / dessen Sorgeberechtigten wahrgenommen wurde) oder als (systemische) allergische Reaktion, also ein UE eingestuft wird (wenn von der Patientin / des Patienten bzw. deren / dessen Sorgeberechtigten keine versehentliche Exposition wahrgenommen wurde). 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 2.4.2).

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. 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 (siehe Abschnitt 2.5.2).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist des Weiteren zu beachten, dass aus dem Dossier des pU nicht eindeutig hervorgeht, ob allergische Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen in die Auswertungen zu Nebenwirkungen eingehen (z. B. in die systemischen allergischen Reaktionen). Es ist somit unklar, ob Analysen vorliegen, die Aussagen zu UEs, z. B. (systemischen) allergischen Reaktionen insgesamt – unabhängig von der Ursache (z. B. der vermuteten versehentlichen Exposition) – ermöglichen. Da jedoch aus Patientensicht primär das erlebte Symptom (z. B. die Bauchschmerzen oder die systemische allergische Reaktion), unabhängig von der Ursache, im Vordergrund steht, sind solche Auswertungen grundsätzlich als ergänzende Analyse sinnvoll.

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC

Der Endpunkt Symptomfreiheit war definiert als keine Symptome bis zur maximal getesteten Dosis von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC (zur DBPCFC siehe Abschnitt 2.3.2). Der Endpunkt wurde post hoc vom pU ausgewertet.

Bei der DBPCFC wird eine versehentliche Erdnussexposition unter medizinischer Überwachung simuliert, indem in kurzen zeitlichen Abständen aufsteigende Dosen an Erdnussprotein bzw. Placebo verabreicht werden. In den Studien ARC003 und ARC010 durften die Patientinnen und Patienten nur an der DBPCFC teilnehmen, wenn im Falle eines zusätzlich bestehenden Asthmas oder einer atopischen Erkrankung wie z. B. atopischer Dermatitis kein Giemen bzw. kein akuter Krankheitsschub vorlag. Ebenfalls durften die Patientinnen und Patienten für eine Teilnahme an der DBPCFC keine akute Erkrankung haben. 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 als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben [36,37]. Allerdings bildet die DBPCFC keine Alltagsituation ab, sodass deren Ausgang keine Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos und der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition erlaubt [36]. Im Alltag können verschiedene Parameter (Co-Faktoren), wie z. B. Duschen, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität oder akute Erkrankungen Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben [36,38,39]. Diese Co-Faktoren sind teils veränderbar / vermeidbar (wie Alkoholkonsum, sportliche Aktivität), teils nicht veränderbar / vermeidbar (wie Infekte) und führen dazu, dass Patientinnen und Patienten im Zusammenspiel der Faktoren im Alltag auf wesentlich geringere Erdnussmengen als in der Provokationstestung reagieren können. Auch wenn eine Menge von 1000 mg Erdnussprotein in Anbetracht der durchschnittlichen Mengen bei versehentlichen Erdnussexpositionen im Alltag (es gibt Angaben, dass diese bei ca. 125 mg liegen [40]) zunächst theoretisch bedeutsam erscheint, ist ein erfolgreiches Bestehen (in diesem Fall Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen) der DBPCFC daher nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im außerklinischen Verlauf anzusehen. In den Studien ARC003 und ARC010 wurden zudem allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit Erdnüssen als direkt patientenrelevanter Endpunkt erhoben (siehe oben). Die Ergebnisse des Endpunkts „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen“ werden daher nur ergänzend 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 PRACTALL (siehe Abschnitt 2.3.2), im außerklinischen Alltag gemäß CoFAR. Zur Erfassung wurden jeweils separate Fallberichtsformulare verwendet. Für die Erfassung allergischer Reaktionen

wurden im Symptom-Fallberichtsformular anaphylaktische Schocks über das Symptom „Schock“ erfasst.

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).

Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ) und Food Allergy Independent Measure (FAIM)

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu den Instrumenten FAQLQ und FAIM vor. Der FAQLQ ist ein Instrument zur Erfassung von Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität [41-44] bei Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Der FAIM ist ein Instrument zur Erfassung des durch die Patientin / den Patienten wahrgenommenen Risikos durch eine Lebensmittelallergie [45]. Der pU legt für beide Instrumente Auswertungen zu patientenberichtete Versionen (für die Altersklassen 8 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) als auch Auswertungen zu Befragungen der Eltern (für die Altersklassen 4 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) vor.

Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien geplante Erhebung der Instrumente FAQLQ und FAIM nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation adäquat zu erfassen. Beide Instrumente wurden zum Zeitpunkt des Screenings vor der Screening-DBPCFC sowie einmal am Ende der Therapie erhoben. Dabei unterschieden sich bezogen auf das Ende der Therapie der Zeitpunkt und die Umstände der Erhebung: bei vorzeitigem Therapieabbruch erfolgte die Erhebung verblindet (und ohne Exit-DBPCFC im „Early Discontinuation Visit“); bei Patientinnen und Patienten, die die Medikation bis zum geplanten Behandlungsende eingenommen haben, erfolgte die Erhebung unverblindet nach der Exit-DBPCFC im „Exit-Visit“. Durch eine einmalige Messung am Ende der Therapie kann weder die Belastung in den verschiedenen Therapiephasen (Aufdosierung, Erhaltung), noch die Belastung durch die Allergie nach erfolgreicher Desensibilisierung adäquat erfasst werden. Hierzu bedarf es zum einen mehrerer Erhebungszeitpunkte während der Studienphase als auch Erhebungen über die Exit-DBPCFC hinaus. Davon unbenommen ist in den Erhebungsbogen FAIM und FAQLQ selbst bei einmaliger Erfassung nach Beginn der Studienmedikation unklar, auf welchen Zeitraum sich die Fragen beziehen. In den vom pU für den Zusatznutzen herangezogenen Auswertungen der Patientinnen und Patienten, die die Exit-DBPCFC durchlaufen haben, ist zumindest davon auszugehen, dass das Ergebnis der DBPCFC maßgeblichen Einfluss auf die Einschätzung der Patientin / des Patienten haben wird.

Unbenommen der zuvor beschriebenen grundsätzlichen Problematik der Erfassung von patientenberichteter Morbidität/gesundheitsbezogener Lebensqualität bei nur 2 Erhebungen und fehlendem Follow-up in der vorliegenden Indikation, ist die Auswertung des pU nicht adäquat. In den vom pU für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Auswertungen gehen nur die Patientinnen und Patienten ein, die die Medikation bis Studienende eingenommen

haben; ein relevanter Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten wird somit nicht berücksichtigt. Entsprechend liegen für die patientenberichteten Endpunkte des FAIM und FAQLQ je nach Studie und Instrument größtenteils Berücksichtigungsanteile $< 70\%$ bezogen auf beide Studienarme oder Unterschiede > 15 Prozentpunkte zwischen den Studienarmen vor.

Aufgrund der beschriebenen grundsätzlichen Limitation bei der Datenerhebung wurde im Rahmen der Nutzenbewertung weder die Validität der beiden Instrumente noch die Eignung der eingesetzten Versionen (Eltern/Kinder) geprüft. Die Auswertungen des pU zum FAIM und FAQLQ werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Endpunktübergreifende Anmerkungen zu Nebenwirkungen

Bei den vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen wurden gemäß Studienprotokoll folgende Ereignisse jeweils über separate Fallberichtsformulare und nicht über das UE-Fallberichtsformular erhoben:

- Im Rahmen der DBPCFC aufgetretene Ereignisse 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.
- Eine versehentliche Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen (inklusive Exposition gegenüber Erdnuss) wurde in einem speziellen Fallberichtsformular für die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst. Eine gleichzeitige Erfassung aufgetretener Ereignisse im UE-Fallberichtsformular erfolgte nur dann, wenn es sich bei dem aufgetretenen Ereignis um ein SUE handelte (es trat jedoch auch kein SUE nach versehentlicher Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen auf). Es ist unklar, ob diese Ereignisse in die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen (z. B. zu systemischen allergischen Reaktionen) eingehen.

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu UEs mit und ohne Berücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung vor. Der pU gibt an, dass alle allergischen Reaktionen auf Erdnuss 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 aufgrund ihres zeitlichen Zusammenhangs mit der Studienmedikation nach Einschätzung der Prüffärztinnen und Prüffärzte als therapieassoziiert gewertet wurden. Der pU gibt nicht an, welche UEs genau in den Auswertungen zu UEs ohne Berücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung unberücksichtigt bleiben. In der vorliegenden Situation werden die Auswertungen zu UEs herangezogen, die auch allergische Reaktionen auf Erdnuss oder deren Allergene umfassen. Dies ist darin begründet, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet allergische Reaktionen auch bzw. aufgrund der erdnussvermeidenden Diät ggf. sogar in erster Linie durch die Therapie mit AR101 hervorgerufen werden. 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 nicht für jedes Ereignis hinreichend sicher möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird es dennoch als sinnvoll erachtet, den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen als Morbiditätseindpunkt (zusätzlich) separat zu betrachten (siehe oben).

Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird davon ausgegangen, dass diese grundsätzlich auch die krankheitsbezogene Morbidität abbilden. In der vorliegenden Datensituation sind jedoch gemäß Angabe der Patientinnen und Patienten wenige allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen aufgetreten. Zudem ist unklar, ob diese in die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen eingehen (siehe oben). 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 [18]. UEs, die mehr als ein Organsystem betrafen, wurden anhand dieser Kriterien als systemische allergische Reaktion eingestuft. Die Einteilung des Schweregrads erfolgte gemäß EAACI-Kriterien (mild, moderat, schwer) [29]. Bei einem EAACI-Schweregrad von 3 lag eine schwere systemische allergische Reaktion vor. Eine solche 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 und wurde über das PT anaphylaktische Reaktion codiert.

Schwere UEs (nach CTCAE/CoFAR/EAACI)

Die Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen erfolgte nach CoFAR [35], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [29], für alle anderen UEs nach CTCAE. Die Zusammenfassung von 3 verschiedenen Schweregradeinteilungen (CoFAR, EAACI und CTCAE) ist grundsätzlich mit Unsicherheit behaftet, insbesondere da das EAACI-Kriterium für eine schwere allergische Reaktion (Hypoxie, Hypotension oder neurologische Beeinträchtigung) restriktiver erscheint als die entsprechenden Kriterien 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 Dyspnö, 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 trotz dieser

Unsicherheiten die Auswertungen dennoch als verwertbar für Aussagen zum Endpunkt schwere UEs eingeschätzt. Dabei ist maßgeblich, dass für jedes erhobene UE eine Schweregradeinteilung erfolgte.

Allergische Reaktionen

Der pU legt Auswertungen zu allergischen Reaktionen (im Dossier vom pU als Hypersensitivität bezeichnet) vor. Die Erhebung erfolgte in den Studien ARC003 und ARC010 über die elektronischen Tagebücher sowie durch Interviews der Patientinnen und Patienten und / oder deren Sorgeberechtigten. Damit ein Ereignis als allergische Reaktion eingestuft wurde, musste die Prüffärztin / der Prüfarzt das aufgetretene Symptom bzw. die aufgetretenen Symptome als allergische Reaktion kennzeichnen. Die Einstufung des Schweregrads einer allergischen Reaktion erfolgte nach CoFAR [35].

Grundsätzlich ist eine PT-übergreifende aggregierte Auswertung aller allergischen Reaktionen 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. Stattdessen werden spezifische UEs, die sich aus den Häufigkeiten ergeben, und die nicht durch eine durch die Ärztin/ den Arzt vorgenommene Kennzeichnung „allergische Reaktion“ eingegrenzt sind, dargestellt. Hierdurch wird eine Vielzahl von potenziellen allergischen Reaktionen abgebildet. Die Ergebnisse zum Endpunkt allergische Reaktionen werden dennoch ergänzend in Anhang B dargestellt.

2.4.2 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	Studienbene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Systemische allergische Reaktionen ^{b,c}	Schwere systemische allergische Reaktionen ^{b,d}	Weitere spezifische UEs ^e
ARC003	N	N	H ^f	– ^g	H ^{f, h}	H ^{f, h}	N	H ^f	H ^f	H ^{f, h}
ARC010	N	N	H ^f	– ^g	H ^{f, h}	H ^{f, h}	N	H ^f	H ^f	H ^{f, h}

a. schwere UEs ≥ Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [35], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [29] für alle anderen UEs nach CTCAE

b. in Modul 4 A anaphylaktische Reaktion genannt; definiert gemäß Diagnosekriterien nach Sampson [18] (siehe Abschnitt 2.4.1); codiert als PT anaphylaktische Reaktion

c. Schweregrad 1 bis 3 (mild, moderat, schwer) gemäß EAACI-Kriterien [29]

d. Schweregrad 3 (schwer) gemäß EAACI-Kriterien [29]; beinhaltet auch anaphylaktischen Schock

e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Bauchschmerzen (PT, UE), Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE), Juckreiz im Mundraum (PT, UE), Parästhesie oral (PT, UE), Engegefühl im Hals (PT, UE), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)

f. Hohe und differenzielle Anteile von Patientinnen und Patienten, die nicht vollständig über die gesamte Behandlungsdauer beobachtet wurden.

g. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

h. Patientinnen und Patienten wurden nach Therapieabbruch nur für 14 Tage (Studie ARC003) bzw. 14 bis 16 Tage (Studie ARC010) nach Therapieabbruch nachbeobachtet.

CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und 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 möglicherweise unvollständigen Beobachtungen eines Teils der Patientinnen und Patienten resultiert: Von diesen brachen 21,5 % vs. 8,1 % (ARC003) bzw. 19,7 % vs. 7,0 % (ARC010) die Studie vorzeitig ab, und die jeweiligen Endpunkte wurden nicht bis zum Studienende weiterbeobachtet. Für die UE-Endpunkte erfolgte eine Nachbeobachtung nur bis 14 (Studie ARC003) bzw. 14 bis 16 Tage (Studie ARC010) nach vorzeitigem Therapieabbruch.

Ereignisse, die möglicherweise unter UE-Endpunkten erfasst worden wären, wurden damit nicht über den gesamten Studienverlauf erhoben.

Der Einfluss einer möglicherweise unvollständigen Beobachtung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse wurde in selbst berechneten Sensitivitätsanalysen untersucht, sofern sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte. Dabei wurde für unvollständig beobachtete Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe angenommen, dass diese bis zum Therapieabbruch das jeweilige Ereignis nicht erlitten haben, es aber mit einer Wahrscheinlichkeit, die dem beobachteten Risiko im Interventionsarm entspricht, im verbleibenden Studienverlauf erleiden würden. Umgekehrt wurde für unvollständig beobachtete Patientinnen und Patienten im Interventionsarm angenommen, dass diese ein jeweiliges Ereignis mit der Wahrscheinlichkeit erlitten hätten, die dem beobachteten Risiko für das Ereignis im Kontrollarm entspricht. Gemäß dem Verfahren in Higgins et al. [46] wurden bei den resultierenden Konfidenzintervallen der Effektschätzungen eine Anpassung der Varianz vorgenommen. Dieser Ansatz führt in den Metaanalysen zu einer betragsmäßigen Verkleinerung der Effekte. In allen Situationen wurden statistisch signifikante Effekte der ursprünglichen Effektschätzung bestätigt (Forest Plots zu den durchgeführten Metaanalysen siehe Anhang C), sodass die Ergebnissicherheit trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgestuft wird.

Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da der beobachtete Effekt nicht statistisch signifikant war. Da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch in den Interventionsarmen höher als in den Kontrollarmen war, ist auch der Anteil fehlender beobachtbarer Ereignisse in den Interventionsarmen vermutlich höher als in den Kontrollarmen. Bei einer unverzerrten Erhebung würde sich dann ein numerisch höheres relatives Risiko, d. h. eine Verschiebung des derzeit vorliegenden Effekts in Richtung eines Vorteils für die Kontrollbehandlung, ergeben.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können mit Ausnahme des Endpunkts Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt jedoch eine reduzierte Aussagesicherheit vor (siehe Abschnitt 2.4.1), sodass hierfür maximal Hinweise ausgesprochen werden können.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von AR101 im Vergleich mit Placebo bei Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie zusammen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien ARC003 und ARC010 herangezogen.

Es werden die Ergebnisse für die gesamte Behandlungsphase dargestellt. Ergänzend werden für die Erhaltungsphase die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis für die jeweiligen Endpunkte (siehe Abschnitt 2.4.1) dargestellt. Forest Plots zu den selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang D. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Häufige UEs, häufige SUEs, häufige schwere UEs sowie Abbrüche wegen UEs sind in Anhang E dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b					
ARC003	372	0 (0)	124	0 (0)	–
ARC010	132	0 (0)	43	0 (0)	–
Morbidität					
allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	32 (8,6) ^d	124	13 (10,5) ^d	0,82 [0,45; 1,51]; 0,528
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	11 (3,5) ^f	118 ^e	6 (5,1) ^f	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	3 (2,3) ^d	43	2 (4,7) ^d	0,49 [0,08; 2,83] ^g ; 0,481 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	1 (0,9)	41 ^e	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					0,78 [0,44; 1,38]; 0,388
<i>Ergänzend: Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC</i>					
ARC003	372 ^j	140 (37,6)	124 ^j	3 (2,4)	15,56 [5,05; 47,94]; < 0,001
ARC010	132 ^j	47 (35,6) ^k	43 ^j	0 (0)	31,43 [1,98; 499,27] ^g ; < 0,001 ^{h, k}
Gesamt ⁱ					17,83 [6,28; 50,58]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			keine verwertbaren Daten ^l		

Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	367 (98,7)	124	118 (95,2)	–
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	270 (87,1)	118 ^e	94 (79,7)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	130 (98,5)	43	42 (97,7)	–
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	95 (88,0)	41 ^e	32 (78,0)	–
SUEs					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	8 (2,2)	124	1 (0,8)	2,67 [0,34; 21,11]; 0,462
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	4 (1,3)	118 ^e	1 (0,8)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	1 (0,8)	43	2 (4,7)	0,16 [0,02; 1,18]; 0,150
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	0 (0)	41 ^e	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					0,99 [0,27; 3,63]; 0,993
schwere UEs ^m					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	16 (4,3)	124	1 (0,8)	5,33 [0,71; 39,81]; 0,085
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	8 (2,6)	118 ^e	0 (0)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	1 (0,8)	43	0 (0)	0,99 [0,04; 23,92]; > 0,999
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	0 (0)	41 ^e	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					3,88 [0,74; 20,40]; 0,109
Abbruch wegen UEs					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	43 (11,6)	124	2 (1,6)	7,17 [1,76; 29,15]; < 0,001
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	4 (1,3)	118 ^e	0 (0)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	12 (9,1)	43	1 (2,3)	3,91 [0,52; 29,20]; 0,191
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	0 (0)	41 ^e	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					6,08 [1,93; 19,16]; 0,002

Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
systemische allergische Reaktionen ⁿ					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	53 (14,3)	124	4 (3,2)	4,42 [1,63; 11,96]; < 0,001
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	27 (8,7 ^f)	118 ^e	2 (1,7 ^f)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	16 (12,1)	43	1 (2,3)	5,21 [0,71; 38,16]; 0,075
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	8 (7,4 ^f)	41 ^e	1 (2,4 ^f)	–
Gesamt ⁱ					4,58 [1,88; 11,15]; < 0,001
schwere systemische allergische Reaktionen ^{n, o}					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	1 (0,3)	124	0 (0) ^p	1,01 [0,04; 24,52] ^g ; 0,728 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	1 (0,3)	118 ^e	0 (0)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	0 (0)	43	0 (0)	–
Gesamt					– ^j
Bauchschmerzen (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	194 (52,2)	124	30 (24,2)	2,16 [1,56; 2,99] ^g ; < 0,001 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	46 (14,8)	118 ^e	7 (5,9)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	88 (66,7)	43	19 (44,2)	1,51 [1,06; 2,16] ^g ; 0,009 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	24 (22,2)	41 ^e	4 (9,8)	–
Gesamt ⁱ					1,90 [1,49; 2,43]; < 0,001
Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	152 (40,9)	124	26 (21,0)	1,95 [1,36; 2,80] ^g ; < 0,001 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	41 (13,2)	118 ^e	9 (7,6)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	14 (10,6)	43	5 (11,6)	0,91 [0,35; 2,39] ^g ; 0,886 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	4 (3,7)	41 ^e	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					1,78 [1,27; 2,49]; < 0,001

Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
Juckreiz im Mundraum (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	151 (40,6)	124	20 (16,1)	2,52 [1,65; 3,83] ^g ; < 0,001 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	39 (12,6)	118 ^e	5 (4,2)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	28 (21,2)	43	1 (2,3)	9,12 [1,28; 65,06] ^g ; 0,007 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	6 (5,6)	41 ^e	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					2,83 [1,87; 4,28]; < 0,001
Parästhesie oral (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	65 (17,5)	124	8 (6,5)	2,71 [1,34; 5,48] ^g ; 0,005 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	23 (7,4)	118 ^e	2 (1,7)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	52 (39,4)	43	9 (20,9)	1,88 [1,01; 3,49] ^g ; 0,028 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	18 (16,7)	41 ^e	1 (2,4)	–
Gesamt ⁱ					2,27 [1,42; 3,63]; < 0,001
Engegefühl im Hals (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	86 (23,1)	124	8 (6,5)	3,58 [1,79; 7,18] ^g ; < 0,001 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	20 (6,5)	118 ^e	0 (0)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	10 (7,6)	43	1 (2,3)	3,26 [0,43; 24,72] ^g ; 0,225 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	1 (0,9)	41 ^e	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					3,55 [1,84; 6,85]; < 0,001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	48 (12,9)	124	3 (2,4)	5,33 [1,69; 16,82] ^g ; 0,001 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^e	17 (5,5)	118 ^e	0 (0)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	21 (15,9)	43	5 (11,6)	1,37 [0,55; 3,41] ^g ; 0,582 ^h
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^e	6 (5,6)	41 ^e	1 (2,4)	–
Gesamt ⁱ					2,85 [1,40; 5,79]; 0,004

Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
<p>a. Chi-Quadrat-Test</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.</p> <p>c. ohne in der Exit-DBPCFC aufgetretene Ereignisse</p> <p>d. Aus dem Studienbericht der Studie ARC003 geht hervor, dass nur wenige der Ereignisse (maximal 8 vs. 3 Patientinnen und Patienten) systemische allergische Reaktionen waren. Dagegen geht aus dem Studienbericht der Studie ARC010 hervor, dass dort ggf. fast alle (maximal 3 vs. 1 Patientinnen und Patienten) der insgesamt jedoch wenigen Ereignisse systemische allergische Reaktionen waren. Die Maximalangaben resultieren daraus, dass in den Studienberichten nur die Ergebnisse für den prädefinierten Endpunkt Allergische Reaktion nach versehentlicher Nahrungsmittelexposition unabhängig vom Nahrungsmittelallergen berichtet werden. In beiden Studien traten weder schwere systemische allergische Reaktionen noch schwerwiegende Reaktionen nach versehentlicher Nahrungsmittelexposition auf.</p> <p>e. Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Erhaltungssphase erreicht haben</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. eigene Berechnung (asymptotisch)</p> <p>h. eigene Berechnung, CSZ-Test [47]</p> <p>i. eigene Berechnung, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)</p> <p>j. Fehlende Messergebnisse in der Exit-DBPCFC (Interventions- vs. Vergleichsarm) lagen bei 76 (20,4 %) vs. 8 (6,5 %) Patientinnen und Patienten in der Studie ARC003 und 26 (19,7 %) vs. 3 (7,0 %) Patientinnen und Patienten der Studie ARC010 vor. Für diese Patientinnen und Patienten wurde angenommen, dass kein Ereignis eingetreten ist.</p> <p>k. Widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm in Modul 4 A (47 bzw. 52). Für die Analyse mit 52 Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm resultiert RR = 34,74 [2,19; 551,03].</p> <p>l. Der pU legt Auswertungen zu den Instrumenten FAIM und FAQLQ vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien geplante Erhebung nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Indikation adäquat zu erfassen (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>m. schwere UEs ≥ Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [35], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [29] für alle anderen UEs nach CTCAE</p> <p>n. definiert gemäß Diagnosekriterien nach Sampson [18] (siehe Abschnitt 2.4.1); codiert als PT anaphylaktische Reaktion</p> <p>o. Schweregrad 3 (= schwer) gemäß EAACI-Kriterien [29]</p> <p>p. Es trat 1 Ereignis im Rahmen der Exit-DBPCFC bei der Provokation mit Erdnuss auf.</p> <p>CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; FAIM: Food Allergy Independent Measure; FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können mit Ausnahme des Endpunkts Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2). Für den Endpunkt Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen

liegt eine reduzierte Aussagesicherheit vor (siehe Abschnitt 2.4.1), sodass hierfür maximal Hinweise ausgesprochen werden können.

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien ARC003 und ARC010 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

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU legt Auswertungen zu den Instrumenten FAIM und FAQLQ vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (zur fehlenden Verwertbarkeit der Daten siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus 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.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus 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.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Systemische allergische Reaktionen

Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Schwere systemische allergische Reaktionen

Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus 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.

Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)

Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von AR101 im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (4 bis 11 Jahre vs. 12 bis 17 Jahre)

Die Altersgruppen für das Subgruppenmerkmal Alter waren für beide Studien ARC003 und ARC010 prädefiniert. Das Subgruppenmerkmal Geschlecht war nicht prädefiniert.

Korrekte Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Vierfelder-Tafeln für das Subgruppenmerkmal Geschlecht lagen für die Studien ARC003 und ARC010 nur für die Endpunkte systemische allergische Reaktion und Abbruch wegen UEs vor. Für alle anderen Endpunkte konnten keine Interaktionstests für das Merkmal Geschlecht auf Basis der metaanalytisch zusammengefassten Studien ARC003 und ARC010 berechnet werden.

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 Alter für alle betrachteten Endpunkte noch für das Subgruppenmerkmal Geschlecht für die Endpunkte systemische allergische Reaktion und Abbruch wegen UEs.

2.5 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 [48].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht unmittelbar hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Systemische allergische Reaktionen

Es trat 1 schwere systemische allergische Reaktion in der gesamten Behandlungsphase auf (siehe Tabelle 13). Zusätzlich trat 1 schwere systemische allergische Reaktion in der Exit-DBPCFC (siehe Abschnitt 2.4.3) auf. Daher wird der Endpunkt systemische allergische Reaktionen der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Es liegen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads vor, die zu einer Einordnung als schwerwiegend / schwer führen würden. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

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: -; p = -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen	2,3–8,6 vs. 4,7–10,5 ^c RR: 0,78 [0,44; 1,38]; p = 0,388	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^d .		
Nebenwirkungen		
SUEs	0,8–2,2 vs. 0,8–4,7 ^c 0,99 [0,27; 3,63]; p = 0,993	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs ^e	0,8–4,3 vs. 0–0,8 ^c RR: 3,88 [0,74; 20,40]; p = 0,109	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	9,1–11,6 vs. 1,6–2,3 ^c RR: 6,08 [1,93; 19,16] RR: 0,16 [0,05; 0,52] ^f ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
systemische allergische Reaktionen ^g	12,1–14,3 vs. 2,3–3,2 ^c RR: 4,58 [1,88; 11,15] RR: 0,22 [0,09; 0,53] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere systemische allergische Reaktionen ^{g, h}	0–0,3 vs. 0 ^c RR: - ⁱ ; p = - ⁱ	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Bauchschmerzen (UE)	52,2–66,7 vs. 24,2–44,2 ^c RR: 1,90 [1,49; 2,43] RR: 0,53 [0,41; 0,67] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Bauchschmerzen im Oberkörper (UE)	10,6–40,9 vs. 11,6–21,0 ^c RR: 1,78 [1,27; 2,49] RR: 0,56 [0,40; 0,79] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

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
Juckreiz im Mundraum (UE)	21,2–40,6 vs. 2,3–16,1 ^c RR: 2,83 [1,87; 4,28] RR: 0,35 [0,23; 0,53] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Parästhesie oral (UE)	17,5–39,4 vs. 6,5–20,9 ^c RR: 2,27 [1,42; 3,63] RR: 0,44 [0,28; 0,70] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Engegefühl im Hals (UE)	7,6–23,1 vs. 2,3–6,5 ^c RR: 3,55 [1,84; 6,85] RR: 0,28 [0,15; 0,54] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UE)	12,9–15,9 vs. 2,4–11,6 ^c RR: 2,85 [1,40; 5,79] RR: 0,35 [0,17; 0,71] ^f ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d. Der pU legt Auswertungen zu den Instrumenten FAIM und FAQLQ vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien geplante Erhebung nicht geeignet um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Indikation adäquat zu erfassen (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>e. schwere UEs ≥ Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR [35], für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [29] für alle anderen UEs nach CTCAE</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>g. definiert gemäß Diagnosekriterien nach Sampson [18]; codiert als PT anaphylaktische Reaktion</p> <p>h. Schweregrad 3 gemäß EAACI-Kriterien [29]</p> <p>i. keine Berechnung eines gepoolten Effekts möglich</p> <p>CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; FAIM: Food Allergy Independent Measure; FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 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 zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
-	nicht schwerwiegende /nicht schwere Nebenwirkungen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische allergische Reaktionen, Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Abbruch wegen UEs: Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.	
a. Es wird davon ausgegangen, dass Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen auch die Grunderkrankung/krankheitsbezogene Morbidität abbilden.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

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

In der Gesamtschau zeigen sich für AR101 im Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendem Abwarten ausschließlich negative Effekte mit jeweils beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Bei der Therapie mit AR101 handelt es sich um eine Dauertherapie, bei der sich die Patientinnen und Patienten dennoch durchgehend erdnussfrei ernähren müssen [16] und empfohlene Maßnahmen zur Minderung der mit Co-Faktoren verbundenen Risiken während der Behandlung beachten müssen (z. B. keine körperliche Anstrengung unmittelbar vor der Behandlung und 3 Stunden danach). Damit sind die Patientinnen und Patienten auch unter Therapie mit AR101 weiterhin hinsichtlich ihrer Ernährungs- und Lebensweise eingeschränkt. Zudem beschränken sich die beobachteten Nachteile von AR101 – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – nicht ausschließlich auf die Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch noch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar. Die absoluten Ereignisanteile nehmen zwar in der Erhaltungsphase ab, dies ist jedoch vermutlich darauf zurückzuführen, dass die bezüglich allergischer Reaktionen sensitiveren Patientinnen und Patienten (d. h. diejenigen, die eine niedrigere Erdnusstoleranz aufwiesen) die Behandlung mit AR101 vorher abgebrochen haben.

Ogleich bezüglich der Symptombefreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von AR101 gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt dieser sich nicht im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der

Provokationstesting im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden. Des Weiteren liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese Daten wären wichtig, um den Einfluss der Dauertherapie mit AR101 bei gleichzeitig beibehaltener erdnussvermeidender Diät auf die Patientinnen und Patienten zu beurteilen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von AR101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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
Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c	Beleg für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Anwendung kann bei Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p> <p>c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. 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 Kurzzeiteffekten möglich. In den für die vorliegende Bewertung relevanten Studien wurde die Diagnose einer Erdnussallergie im Rahmen einer DBPCFC bei Screening bestätigt (Einschlusskriterium waren dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 bzw. bei ≤ 300 mg in der Studie ARC010). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie übertragbar sind, bei denen keine DBPCFC zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt wird und / oder die weniger schwer betroffen sind (d. h. dosislimitierende Symptome in der DBPCFC erst bei > 300 mg zeigen). Gemäß Fachinformation wird keine DBPCFC gefordert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studien ARC003, ARC004, ARC007 und ARC010 einen Beleg für 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.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

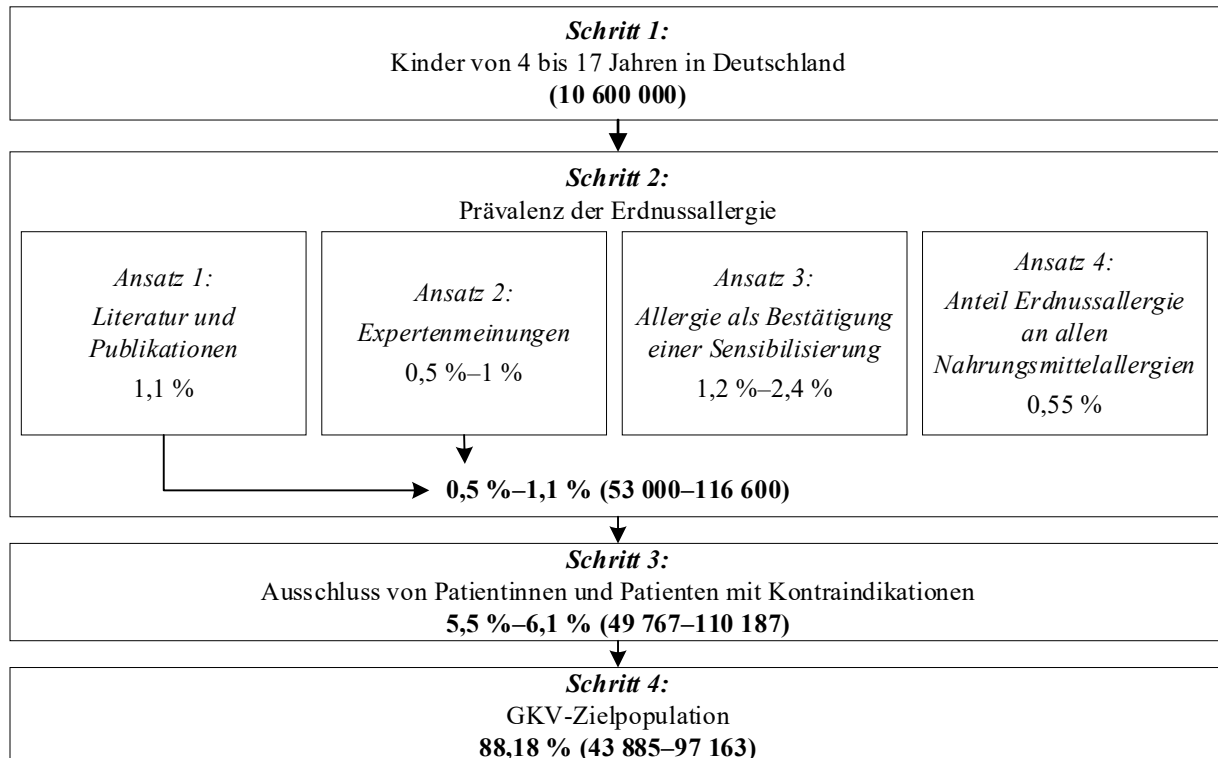
Die Erdnussallergie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von AR101 als Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. Die Anwendung von AR101 kann bei Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden und hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen [16].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU ist derzeit keine andere kausale Therapie der Erdnussallergie in Deutschland zugelassen. Innerhalb der Nahrungsmittelallergie 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.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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 Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Kinder und Jugendliche von 4 bis 17 Jahren in Deutschland in 2021

Der pU ermittelt auf Basis der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 für Deutschland in der Variante G2-L2-W1 (moderate Geburtenhäufigkeit, moderate Lebenserwartung, niedriges Wanderungssaldo) eine Anzahl von 10 600 000 Kinder und Jugendliche in einem Alter von 4 bis 17 Jahren [49].

Schritt 2: Prävalenz der Erdnussallergie

Zur Herleitung der Prävalenz der Erdnussallergie verwendet der pU, nach eigenen Angaben aufgrund der mangelhaften Datenlage für Deutschland, 4 Ansätze zur bestmöglichen Näherung an den deutschen Versorgungskontext, die im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden.

Zur Identifizierung der Quellen wurde laut pU eine orientierende und systematische Recherche nach Schlagwörtern durchgeführt.

Der pU weist darauf hin, dass gemäß S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) [34] die Diagnose der Nahrungsmittelallergie nur gestellt werden kann, wenn eine nachgewiesene Sensibilisierung, etwa durch Haut-Pricktests und / oder dem Nachweis spezifischer Immunglobulin-E(IgE)-Antikörper, in Kombination mit einer

eindeutigen Symptomvorgeschichte, d. h. durch Anamnese oder seltener auch durch eine Nahrungsmittelprovokation, vorliegt.

Ansatz 1: Literatur und Publikationen

Der pU identifiziert 7 relevante Publikationen [20,50-54] mit Angaben zur Prävalenz der Erdnussallergie. Er zieht jedoch letztlich nur die Angabe aus der Publikation von Nwaru et al. (2014) [20] in Höhe von 1,1 % heran, da seiner Angabe zufolge nur dort eine leitliniengerechte Diagnosestellung der Betroffenen mit Erdnussallergie erfolgt ist. Die Angabe aus der europäischen Metaanalyse von Nwaru et al. stellt eine Punktprävalenz von Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren dar und wurde von den Autorinnen und Autoren auf Basis zusammengetragener Daten aus 3 deutschen Studien [54-56] berechnet. In den anderen Studien [50-54] sei die Diagnose ausschließlich auf Basis einer vorliegenden Sensibilisierung (Haut-Pricktest oder Nachweis spezifischer IgE-Antikörper) gestellt worden. Folglich schließt der pU diese zur Schätzung der Prävalenz nicht ein.

Ansatz 2: Meinungsbild klinischer Experten:

Einem Beitrag einer der Autorinnen zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie zu AR101 [57] sowie einer zusammenfassenden Darstellung zur Erdnussallergie der Webseite der Stiftung zur Behandlung von Erdnussallergien [58] entnimmt der pU jeweils Prävalenzschätzungen zur Erdnussallergie in Deutschland in Höhe von etwa 0,5 bis 1 %.

Ansatz 3: Durch Anamnese oder Nahrungsmittelprovokation bestätigte Diagnose der Allergie von sensibilisierten Patientinnen und Patienten

Wie einleitend zu Schritt 2 bereits dargestellt ist laut pU eine leitliniengerechte Diagnose der Nahrungsmittelallergie erst dann gegeben, wenn eine nachgewiesene Sensibilisierung durch eine Anamnese zur Symptomvorgeschichte oder eine Nahrungsmittelprovokation bestätigt werden kann.

Der pU entnimmt der populationsbasierten Studie von Nicolaou et al. (2010) [59], dass ein Anteil von 22,4 % der untersuchten Kinder im Alter von 8 Jahren, die zuvor mittels IgE-Antikörpernachweis und / oder Haut-Pricktest sensibilisiert wurden, zusätzlich durch Anamnese oder Nahrungsmittelprovokation als tatsächlich allergisch auf Erdnuss diagnostiziert werden konnten.

Der pU wendet diesen Anteil auf 2 Studien aus dem deutschen Versorgungskontext an, die im Rahmen von Ansatz 1 identifiziert wurden und sich dadurch auszeichnen, dass sie allein auf Sensibilisierung basierende Prävalenzangaben enthalten: Zum einen auf die vom pU als Prävalenz herangezogene Angabe aus der populationsbasierten Studie von Brüske et al. (2014) [51], einer epidemiologischen Untersuchung der Urtikaria bei Kindern in Deutschland, in der in nachverfolgten Geburtskohorten bei 164 von 3007 (ca. 5,5 %) Kindern im Alter von bis zu 6 Jahren spezifische IgE-Antikörper gegen die Erdnuss sowie das Vorliegen von Urtikaria nachgewiesen wurden. Zum anderen auf die Prävalenzangabe aus der Publikation von Bergmann et al. (2016) [50], in der bei 10,9 % der untersuchten Kinder und Jugendlichen im

Alter von 3 bis 17 Jahren mittels IgE-Antikörpernachweis gegen die Erdnuss sensibilisiert wurden.

Der pU ermittelt so eine Prävalenzspanne von 1,2 % ($= 22,4 \% \times 5,5 \%$) bis 2,4 % ($= 22,4 \% \times 10,9 \%$) in diesem Ansatz.

Ansatz 4: Anteil der Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien

Der pU nimmt an, dass in Deutschland von allen Kindern mit vorliegenden Nahrungsmittelallergien ein Anteil von etwa 25 % von einer Erdnussallergie betroffen sind. Diese Annahme stützt er auf Ergebnisse einer europaweiten Studie von Grabenhenrich et al. aus dem Jahr 2020 [60], in der Eltern einer Geburtskohorte von 6105 Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren zu Nahrungsmittelallergien befragt wurden. Die Untersuchung umfasste Fragebogen und Interviews sowie den Nachweis einer Sensibilisierung und Provokationstestung. 5,1 % der Eltern aus der Teilpopulation der Kinder aus Deutschland ($n = 1001$) gaben an, dass ihr Kind ärztlich mit irgendeiner Form von Allergie gegen sogenannte Hauptnahrungsmittel diagnostiziert wurde, davon 1,2 % spezifisch mit einer Erdnussallergie ($1,2 \% \div 5,1 \% \approx 25 \%$).

Eine zwischen 1998 und 2000 durchgeführte Studie mit 184 untersuchten Kindern zwischen 0 und 17 Jahren in Deutschland von Roehr et al. (2004) [55] entnimmt der pU eine geschätzte Prävalenz klinisch geprüfter Nahrungsmittelallergie in Höhe von 2,2 %.

Multipliziert mit dem zuvor ermittelten Anteil der auf Erdnuss basierenden Nahrungsmittelallergien bei Kindern in Deutschland, berechnet der pU folglich eine Prävalenz der Erdnussallergie von 0,55 % ($= 25 \% \times 2,2 \%$) bei Kindern in Deutschland.

Verwendung einer Prävalenzspanne

Der pU weist darauf hin, dass die in Ansatz 3 und 4 ermittelten Prävalenzen mit Unsicherheit behaftet sind, da die kombinatorische Auswertung verschiedener zugrunde liegender Populationen fehleranfällig sei und zudem bei Ansatz 4 unter den Nahrungsmittelallergenen die Erdnuss als Auslöser schwerer allergischer Reaktionen auf Grundlage von 4 Quellen [34,61-63] überrepräsentiert sei.

Demzufolge verwendet er die Untergrenze der Prävalenzangabe aus Ansatz 2 (0,5 %) sowie die Prävalenzangabe aus Ansatz 1 (1,1 %) als Spanne auf die in Schritt 1 ermittelte Bevölkerungsgruppe und berechnet so eine Anzahl von 53 000 bis 116 600 Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Erdnussallergie in Deutschland.

Schritt 3: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen

Nach Angaben des pU sind einige Erkrankungen oder Erkrankungsstadien gemäß Indikation kontraindiziert und demzufolge nicht Teil der Zielpopulation. Der pU orientiert sich dabei an den in Abschnitt 4.3 der Fachinformation von AR101 [16] genannten Kontraindikationen 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) [64] entnimmt. Die Prävalenz des schweren oder unkontrollierten Asthma gibt der pU unter Bezugnahme von 3 Quellen [65-67] 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 (EoE); eine andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankung; chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD); Dysphagie

Der pU entnimmt der Metanalyse von Arias et al. (2016) [68] eine gepoolte Prävalenz von ca. 0,03 % der EoE bei Kindern aus Studien mit niedriger und mittelgradiger Risk of Bias und der populationsbasierten Studie von Nocon et al. (2003) eine Prävalenz der GERD bei Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 29 Jahren in Deutschland von 2 % [69]. 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 (MCAD)

Der pU schätzt auf Basis von 3 Literaturangaben [70-72] die Prävalenz von 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 % ($= 3,1 \% + 2 \% + 1 \%$). Er nimmt an, dass sich 10 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Kontraindikation vorliegt ($10 \% \times 6,1 = 0,61 \%$) überschneiden, sodass er den Wert von 5,5 % ($\approx 6,1 \% \text{ minus } 0,61 \%$) als Untergrenze ansetzt. Unter Anwendung dieser Anteilsspanne auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl berechnet der pU somit eine Anzahl von 49 767 bis 110 187 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 4: GKV-Anteil

Auf Grundlage eines GKV-Anteils von 88,18 % [73] geht der pU von einer Anzahl von 43 885 bis 97 163 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und kann zudem in der Obergrenze unterschätzt sein. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Prävalenz der Erdnussallergie

Die vom pU geschätzte Prävalenzspanne ist in der Obergrenze (1,1 % aus Ansatz 1) auf Basis der Quelle zu entnehmenden breiten Konfidenzintervalls der Prävalenzangabe potenziell unterschätzt. Die einzelnen Bewertungen zu den vom pU gewählten Ansätze in diesem Schritt sind nachfolgend dargestellt:

Zu Ansatz 1: Literatur und Publikationen

Dem Supplement der vom pU herangezogenen Publikation von Nwaru et al. (2014) [20] ist für die dort berechnete Angabe ein 95 %-Konfidenzintervall von 0,5 % bis 2,1 % und somit eine potenziell breitere Spanne zu entnehmen. Gleichzeitig ist jedoch auch zu beachten, dass sich die Altersspanne der Studienteilnehmer (0 bis 17 Jahre) geringfügig von der Altersspanne der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (4 bis 17 Jahren) unterscheidet, was zu einer Unsicherheit der Prävalenzangaben aus dieser Studie führt.

Zu Ansatz 2: Meinungsbild klinischer Experten

Es handelt sich bei den vom pU für diesen Ansatz verwendeten Prävalenzspannen (0,5 % bis 1,0 %) um Angaben, die in den herangezogenen Quellen [57,58] durch keinerlei Primärquellen belegt sind. Sie sind somit mit Unsicherheit behaftet.

Zu Ansatz 3: Bestätigen einer Sensibilisierung als Allergie

Die vom pU als Prävalenz der Erdnussallergie entnommene Anteil bezieht sich auf eine IgE-Antikörper-Sensibilisierung gegen die Erdnuss und eines gleichzeitigen Vorliegens einer Urtikaria. Zwar geht aus der Publikation von Brüske et al. [51] hervor, dass bei den untersuchten Kindern neben der Urtikaria auch andere Erkrankungen wie Ekzeme, Asthma und Heuschnupfen vorlagen. Der Anteil der Betroffenen mit spezifischen IgE-Antikörpern gegen die Erdnuss und dem Vorliegen der anderen Erkrankungen wird bei Brüske et al. jedoch nicht untersucht und bleibt somit unklar, sodass der vom pU herangezogene Anteil von 5,5 % mit Unsicherheit behaftet ist. Folglich ist die anschließend berechnete Prävalenzspanne aus diesem Ansatz in der Untergrenze ($1,2 \% = 22,4 \% \times 5,5 \%$) ebenfalls unsicher.

Zu Ansatz 4: Anteil der Erdnussallergie an allen Nahrungsmittelallergien

Der pU entnimmt nach eigenen Angaben aus der Publikation von Roehr et al. [55] eine geschätzte Prävalenz der klinisch geprüften Nahrungsmittelallergie bei Kindern zwischen 0 und 17 Jahren in Deutschland von 2,2 %. Die Angabe lässt sich aus der Quelle nicht nachvollziehen. Stattdessen geht aus der Publikation hervor, dass 26 der 739 an der Studie beteiligten Kinder und Jugendlichen ($\approx 3,5 \%$) eine klinisch bestätigte Nahrungsmittelallergie aufwiesen. Auf

Grundlage des Vorgehens des pU, d. h. durch Multiplikation mit dem aus der Publikation von Grabenhenrich et al. [60] hergeleiteten Anteils der auf Erdnuss basierenden Nahrungsmittelallergien, errechnet sich eine höhere Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern in Deutschland ($\approx 0,88\%$).

Die Aussage des pU, dass unter den Nahrungsmittelallergenen die Erdnuss als Auslöser schwerer allergischer Reaktionen überrepräsentiert sei, lässt sich auf Basis der von ihm zitierten Quellen [34,61-63] nicht vollständig nachvollziehen.

Zu Schritt 3: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen

Die vom pU angesetzte Prävalenz des schweren und unkontrollierten Asthmas (5 bis 10 %) ist mit Unsicherheit behaftet. Keiner der 3 hierfür vom pU zitierten Quellen [65-67] ist der Bezug der genannten Prävalenzspanne auf Kinder und Jugendliche zu entnehmen und es kann somit davon ausgegangen werden, dass sie sich auf alle Altersgruppen 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, der entsprechende Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Erdnussallergie ist. Ebenfalls unbelegt ist die Annahme des pU, dass sich 10 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Kontraindikation vorliegt, überschneiden.

In der Gesamtbetrachtung 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 unsicheren Spanne des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen (Schritt 3) insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Zudem kann sie insbesondere wegen der vermutlich breiteren Spanne der Prävalenz (Schritt 2, Ansatz 1) in der Obergrenze insgesamt unterschätzt sein.

Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.1 der Fachinformation von AR101 [16] genannten Anwendungsgebietes, d. h. ohne den Ausschluss von Betroffenen mit Kontraindikationen (Schritt 3), ergeben sich höhere Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation (46 735 bis 102 818 Patientinnen und Patienten) als vom pU angegeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Die Verfügbarkeit von z. B. Register- und / oder Studiendaten zur Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie in Deutschland ist laut pU stark limitiert. Es ließen sich daher keine evidenzbasierten Aussagen zu erwarteten signifikanten Änderungen der Patientenzahlen treffen. Grundsätzlich wird dennoch erwartet, dass sich die Natur der Grunderkrankung als meist lebenslange Erkrankung, die sich oft im Kindesalter manifestiert, nicht ändert [74,75].

Allerdings sei die Prävalenz der Erdnussallergie im internationalen Vergleich bei Kindern in Großbritannien und in den Vereinigten Staaten in den letzten 2 bis 3 Jahrzehnten um das 2- bis 3-Fache gestiegen [19,76-79]. In diesen Ländern könne allerdings angenommen werden, dass der Konsum von Erdnuss, u. a. in Form von Erdnussbutter, einen höheren Stellenwert genießt als in der Ernährung der deutschen Bevölkerung. Es lasse sich lediglich mutmaßen, dass die Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie in Deutschland ebenfalls in Zukunft ansteigen könnten, wenngleich nicht in einem derartigen und wesentlichen Ausmaß. Eine Abnahme sei nicht zu erwarten. Damit werden laut pU die Prävalenz und Inzidenz der Erdnussallergie in Deutschland für die nächsten 5 Jahren insgesamt als stabil erachtet.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 17 in Verbindung mit Tabelle 18.

3.2 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 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist beobachtendes Abwarten. Der pU macht hierzu keine Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten.

Aufgrund der initialen Aufdosierung und der 1. Dosis jeder Steigerung in der Dosissteigerungsphase, die laut Fachinformation [16] unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung erfolgt, unterscheiden sich die Kosten des 1. und 2. Behandlungsjahres. Da es sich bei AR101 um eine kontinuierliche Therapie handelt, werden in der vorliegenden Bewertung lediglich die Angaben des pU ab dem 2. Jahr dargestellt und kommentiert.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation [16] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung von einer kontinuierlichen Behandlung ausgegangen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt den für die Erhaltungstherapie anfallenden Verbrauch gemäß Fachinformation [16] an. Demnach beträgt dieser 300 mg täglich.

3.2.3 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 15.10.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist korrekt darauf hin, dass gemäß Abschnitt 4.4. der Fachinformation [16] allen Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit AR101 erhalten, Adrenalin zur Selbstinjektion verordnet werden muss. Er setzt 1 Packung à 2 Fertipens Epinephrin an. Dies ist nachvollziehbar. Der pU weist korrekt darauf hin, dass gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Epinephrin [80] empfohlen wird, den Patientinnen und Patienten 2 Pens zu verschreiben.

Unter Berücksichtigung der körporgewichtsabhängigen Dosierungsempfehlungen von Epinephrin für Kinder und Jugendliche (150 µg bis 300 µg [80,81]) sind die vom pU angegebenen Kosten für die Packungen des gewählten Herstellers nachvollziehbar. Allerdings ist eine wirtschaftliche Alternative verfügbar. Die Angaben des pU entsprechen dem Stand der Lauer-Tabax vom 15.10.2021.

Der pU gibt an, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten nicht bezifferbar sind. Dies ist nachvollziehbar.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch versehentliche Exposition bei klinischer Notwendigkeit eine Notfallmedikation mit Epinephrin erforderlich sein kann.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für AR101 Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 5904,99 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind plausibel.

Der pU macht keine Angaben zu den Kosten für beobachtendes Abwarten. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine mögliche Notfallmedikation mit Epinephrin ebenfalls Kosten anfallen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU verweist auf die in Schritt 3 der Herleitung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Abschnitt 3.1.3 beschriebene Berücksichtigung der Kontraindikationen von AR101.

Da es bisher keine zielgerichtete Therapie zur Behandlung der Erdnusstherapie gibt, gibt es nach Angaben des pU keine bestehende Infrastruktur zur Durchführung der Behandlung mit AR101. Darüber hinaus sei unklar, welche Allergiezentren dazu in der Lage bzw. gewillt sind, die Behandlung mit AR101 zu initiieren und durchzuführen. Daher könnte die infrastrukturelle Entwicklung der geeigneten Praxen bzw. Zentren die Versorgungsanteile zunächst verringern. Je nach Wohnort kann die nächstgelegene, geeignete Gesundheitseinrichtung weit entfernt sein

und eine Hürde für Patientinnen und Patienten sowie Eltern in der Behandlung mit AR101 darstellen. Eine Verringerung der Versorgungsanteile sei daher möglich.

Nach Angaben des pU müssen die 1. Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe und die initiale Aufdosierung von AR101 unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist, verabreicht werden. Die weiteren Dosen können zu Hause eingenommen werden. Die Behandlung mit AR101 ist auf Basis der vorliegenden Informationen laut pU demnach sowohl im ambulanten als auch stationären Versorgungsbereich zu erwarten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

AR101 ist zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 4 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	beobachtendes Abwarten ^c	Beleg für einen geringeren Nutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Anwendung kann bei Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.</p> <p>c. In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. 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 Kurzzeiteffekten möglich. In den für die vorliegende Bewertung relevanten Studien wurde die Diagnose einer Erdnussallergie im Rahmen einer DBPCFC bei Screening bestätigt (Einschlusskriterium waren dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 bzw. bei ≤ 300 mg in der Studie ARC010). Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie übertragbar sind, bei denen keine DBPCFC zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt wird und / oder die weniger schwer betroffen sind (d. h. dosislimitierende Symptome in der DBPCFC erst bei > 300 mg zeigen). Gemäß Fachinformation wird keine DBPCFC gefordert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge</p>		

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
AR101	Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	43 885–97 163	Die vom pU angegebene Anzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und kann zudem in der Obergrenze unterschätzt sein. Unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.1 der Fachinformation von AR101 [16] genannten Anwendungsgebietes, d. h. ohne den Ausschluss von Betroffenen mit Kontraindikationen (Schritt 3), ergeben sich höhere Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation als vom pU angegeben.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Die Anwendung von AR101 kann bei Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen [16].</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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 bewertendes Arzneimittel						
AR101 ^c	Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	5765,30	139,39	0	5904,99	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten ^c	Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ^b	nicht bezifferbar				Für eine mögliche Notfallmedikation mit Epinephrin fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
<p>a. Angaben des pU. Da es sich bei AR101 um eine kontinuierliche Therapie handelt, werden in der vorliegenden Bewertung lediglich die Angaben des pU ab dem 2. Jahr dargestellt und kommentiert.</p> <p>b. Die Anwendung von AR101 kann bei Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen [16].</p> <p>c. Es wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. Es wird davon ausgegangen, dass bei versehentlicher Exposition bei klinischer Notwendigkeit der Einsatz von Notfallmedikation möglich ist.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 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.

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.

Dosierung

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

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.

Anweisungen zur Dosisänderung

Eine vorübergehende Dosisänderung von Palforzia® kann für Patienten erforderlich sein, die während der Dosissteigerungs- oder Erhaltungsphase Allergiesymptome entwickeln, oder aus praktischen Gründen des Patientenmanagements.

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.

Art der Anwendung

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.

Jede zu Hause eingenommene Dosis sollte täglich mit einer Mahlzeit etwa zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise abends, eingenommen werden.

Gegenanzeigen

- *Schweres oder nicht kontrolliertes Asthma*
- *Eosinophile Ösophagitis (EoE), bestehend oder anamnestisch, eine andere eosinophile Magen-Darm-Erkrankung, chronische, rezidivierende oder schwere gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), Dysphagie*
- *Schwere Mastzellenerkrankung, bestehend oder anamnestisch*
- *Schwere oder lebensbedrohliche Anaphylaxie innerhalb der letzten 60 Tage vor Beginn der Behandlung mit Palforzia®*
- *Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Palforzia® ist nicht für die sofortige Linderung allergischer Symptome bestimmt und bietet auch keine solche. Daher darf dieses Arzneimittel nicht zur Notfallbehandlung von allergischen Reaktionen einschließlich Anaphylaxie verwendet werden.

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.

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.

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases [online]. 2008 [Zugriff: 23.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf.
4. Aimmune Therapeutics. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (PALISADE), study ARC003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
5. Aimmune Therapeutics. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (the Palisade Study) [online]. [Zugriff: 09.11.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004257-41.
6. Aimmune Therapeutics. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (PALISADE) [online]. 2019 [Zugriff: 09.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635776>.
7. Vickery BP, Vereda A, Casale TB et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. N Engl J Med 2018; 379(21): 1991-2001. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812856>.
8. Aimmune Therapeutics. AR101 Trial in Europe Measuring Oral Immunotherapy Success in Peanut Allergic Children (ARTEMIS), study ARC010; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
9. Aimmune Therapeutics. Ar101 Trial in Europe Measuring Oral Immunotherapy Success in Peanut Allergic Children (Artemis) [online]. [Zugriff: 09.11.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005004-26.
10. Aimmune Therapeutics. ARTEMIS Peanut Allergy In Children [online]. 2021 [Zugriff: 09.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201003>.

11. O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(10): 728-739. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30234-0](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30234-0).
12. Aimmune Therapeutics. PALISADE Follow-on Study (ARC004) [online]. 2019 [Zugriff: 09.11.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993107>.
13. Aimmune Therapeutics. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization in Children and Adults (PALISADE) Follow-on Study [online]. [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004941-94>.
14. Vickery BP, Vereda A, Nilsson C et al. Continuous and Daily Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results from a 2-Year Open-Label Follow-On Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.029>.
15. Aimmune Therapeutics. Real-World AR101 Market-Supporting Experience Study in Peanut-Allergic Children (RAMSES) [online]. 2021 [Zugriff: 09.11.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126227>.
16. Aimmune Therapeutics Ireland. PALFORZIA Pulver zum Einnehmen zur Entnahme aus Kapseln [online]. 2021 [Zugriff: 17.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. 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://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>.
18. 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://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>.
19. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011; 128(1): e9-17. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0204>.
20. 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://dx.doi.org/10.1111/all.12423>.
21. Sicherer S, Munoz-Furlong A, Burks AW et al. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999.
22. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1322-1326. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.029>.

23. Vierk KA, Koehler KM, Fein SB et al. Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(6): 1504-1510. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.011>.
24. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A et al. Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. *Allergol Select* 2017; 1(1): 21-27. <https://dx.doi.org/10.5414/ALX01401E>.
25. Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol* 2017; 8: 1193. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01193>.
26. Ring J, Beyer K. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. 2014. <https://dx.doi.org/10.1007/10.1007/s40629-014-0009-1>.
27. 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://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2011.01.001>.
28. 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://dx.doi.org/10.1111/all.12405>.
29. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x>.
30. 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://dx.doi.org/10.1111/all.13319>.
31. 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://dx.doi.org/10.1111/cea.12957>.
32. Waserman S, Chad Z, Francoeur MJ et al. Management of anaphylaxis in primary care: Canadian expert consensus recommendations. *Allergy* 2010; 65(9): 1082-1092. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02418.x>.
33. 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://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2014.0367>.
34. 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://dx.doi.org/10.1007/s40629-015-0074-0>.

35. 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://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200435>.
36. 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://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30420-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30420-9).
37. Institute for Clinical and Economic Review. Oral Immunotherapy and Viaskin Peanut for Peanut Allergy: Effectiveness and Value [online]. 2019 [Zugriff: 23.12.2021]. URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_PeanutAllergy_Final_Report_071019.pdf.
38. 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://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.035>.
39. 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://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.023>.
40. 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://dx.doi.org/10.1111/cea.12681>.
41. DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA et al. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(3): 476-485.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03454.x>.
42. DunnGalvin A, de BlokFlokstra BM, Burks AW et al. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct, and cross-cultural validity. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(6): 977-986. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02978.x>.
43. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ et al. Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(1): 139-144, 144 e131-132.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.008>.
44. Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ et al. Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(1): 127-137. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03120.x>.
45. van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ et al. Development, validity and reliability of the food allergy independent measure (FAIM). *Allergy* 2010; 65(5): 630-635. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02216.x>.
46. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
<https://dx.doi.org/10.1177/1740774508091600>.

47. 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://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
49. Statistisches Bundesamt. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. 2021. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021>.
50. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Aktueller Stand zur Verbreitung von Allergien in Deutschland - Positionspapier der Kommission Umweltmedizin am Robert Koch-Institut. *Allergo J Int* 2016; 25(6). <https://dx.doi.org/10.1007/s40629-016-0089-1>.
51. Bruske I, Standl M, Weidinger S et al. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany--results from the German LISApplus and GINIpplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25(1): 36-42. <https://dx.doi.org/10.1111/pai.12146>.
52. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001; 56: 1172-1179.
53. Schnabel E, Sausenthaler S, Schaaf B et al. Prospective association between food sensitization and food allergy: results of the LISA birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(3): 450-457. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03400.x>.
54. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004; 59: 338-345.
55. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02080.x>.
56. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03184.x>.
57. Siegmund-Schultze N. Allergie gegen Erdnüsse: Orale Immuntherapie mildert die Symptome bei Allergenexposition deutlich. 2019.
58. Bea Stiftung zur Behandlung von Erdnussallergien. Erdnussallergie [online]. 2020 [Zugriff: 04.06.2020]. URL: <https://www.bea-stiftung.com/BEA/Erdnussallergie.html>.
59. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(1): 191-197 e191-113. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.008>.
60. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries - the EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy* 2020. <https://dx.doi.org/10.1111/all.14290>.

61. Gonzalez-Estrada A, Silvers SK, Klein A et al. Epidemiology of anaphylaxis at a tertiary care center: A report of 730 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(1): 80-85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.025>.
62. Hourihane JOB, Kilburn SA, Nordlee JA et al. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: A randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immun* 1997; 100(5): 596-600. [https://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70161-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70161-1).
63. Yue D, Ciccolini A, Avilla E et al. Food allergy and anaphylaxis. *J Asthma Allergy* 2018; 11: 111-120. <https://dx.doi.org/10.2147/JAA.S162456>.
64. 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://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0673-z>.
65. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6): 1033-1042. <https://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.111307>.
66. Hekking PP, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4): 896-902. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
67. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(5): 706-711. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03965.x>.
68. 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://dx.doi.org/10.1111/apt.13441>.
69. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02924.x>.
70. 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://dx.doi.org/10.3109/07853890.2016.1161231>.
71. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2012.03627.x>.
72. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M et al. Familial occurrence of systemic mast cell activation disease. *PLoS One* 2013; 8(9): e76241. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076241>.

73. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2021 [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/service/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp.
74. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): 367-374. <https://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.112129>.
75. Wood RA. The natural history of peanut allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1631-1637.
76. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. *Allergy* 2021; 76(5): 1367-1384. <https://dx.doi.org/10.1111/all.14666>.
77. Gupta RS, Warren CM, Smith BM et al. The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States. *Pediatrics* 2018; 142. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-1235>.
78. Venkataraman D, Erlewyn-Lajeunesse M, Kurukulaaratchy RJ et al. Prevalence and longitudinal trends of food allergy during childhood and adolescence: Results of the Isle of Wight Birth Cohort study. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(4): 394-402. <https://dx.doi.org/10.1111/cea.13088>.
79. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(1): 41-58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>.
80. Bausch & Lomb, Dr. Mann Pharma. Fachinformation Emerade. 2020.
81. Bioprojet Pharma. Anapen 300 µg Injektionslösung [online]. 2019 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AR101

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
AR101 OR AR-101 OR AR 101

Anhang B Ergebnisse zum Endpunkt allergische Reaktionen (ergänzende Darstellung)

Tabelle 20: Ergänzend: Ergebnisse (Nebenwirkungen): allergische Reaktionen – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
Nebenwirkungen					
allergische Reaktionen ^b					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^c	372	325 (87,4)	124	86 (69,4)	1,26 [1,11; 1,42]; < 0,001
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^d</i>	<i>169 (54,5^e)</i>	<i>118^d</i>	<i>48 (40,7^e)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^c	132	123 (93,2)	43	33 (76,7)	1,21 [1,02; 1,44]; 0,008
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>108^d</i>	<i>66 (61,1^e)</i>	<i>41^d</i>	<i>11 (26,8^e)</i>	–
Gesamt ^f					1,25 [1,13; 1,38]; < 0,001
<p>a. Chi-Quadrat-Test b. zur Operationalisierung siehe Abschnitt 2.4.1 c. ohne in der Exit-DBPCFC aufgetretene Ereignisse d. Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Erhaltungsphase erreicht haben e. eigene Berechnung f. eigene Berechnung, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)</p> <p>DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Anhang C Abbildungen zu als Sensitivitätsanalysen durchgeführten Metaanalysen (Forest Plots)

AR101 vs. Placebo

Systemische allergische Reaktionen - Sensitivitätsanalyse
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

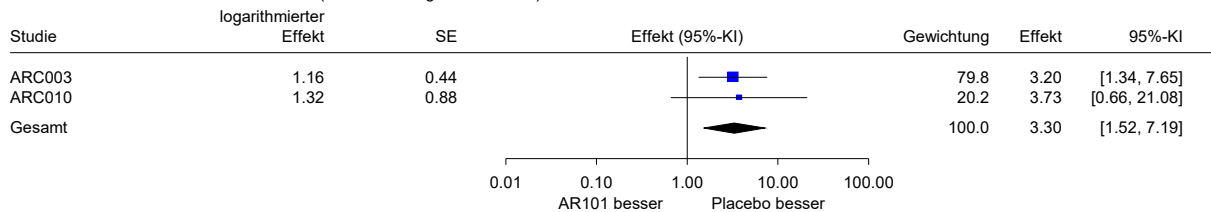


Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo

Bauchschmerzen (PT, UE) - Sensitivitätsanalyse
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

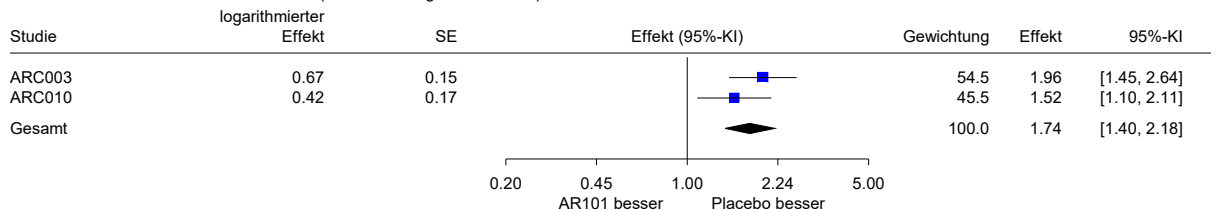


Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Bauchschmerzen (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo

Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE) - Sensitivitätsanalyse
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

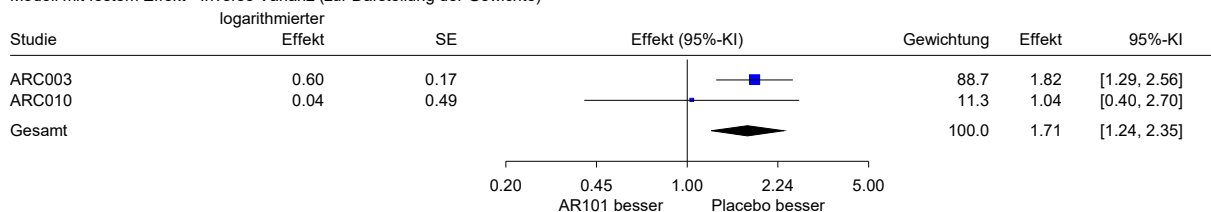


Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Juckreiz im Mundraum (PT, UE) - Sensitivitätsanalyse
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

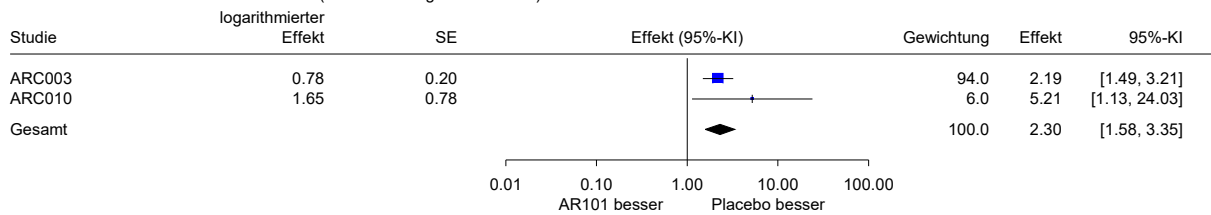


Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Juckreiz im Mundraum (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Parästhesie oral (PT, UE) - Sensitivitätsanalyse
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

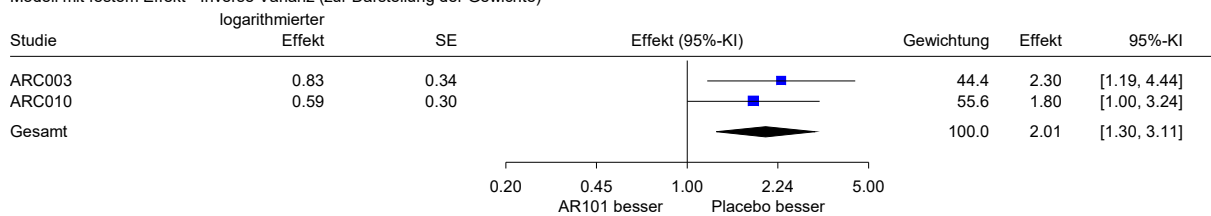


Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Parästhesie oral (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Engegefühl im Hals (PT, UE) - Sensitivitätsanalyse
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

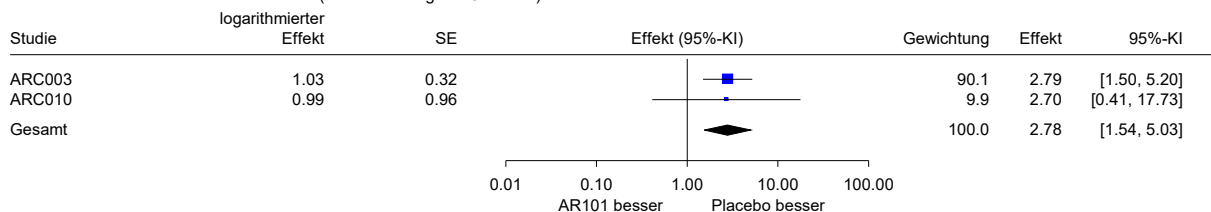
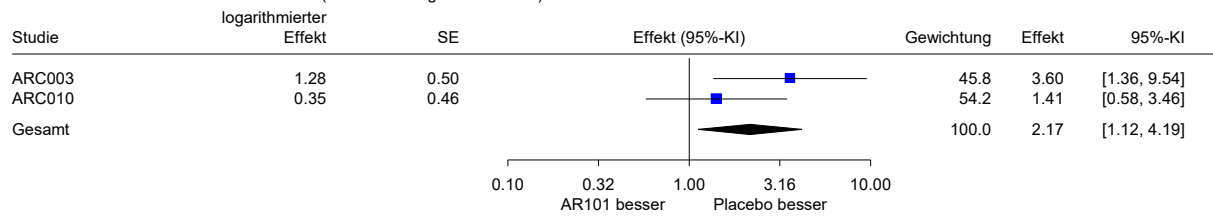


Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Engegefühl im Hals (PT, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
 Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) - Sensitivitätsanalyse
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



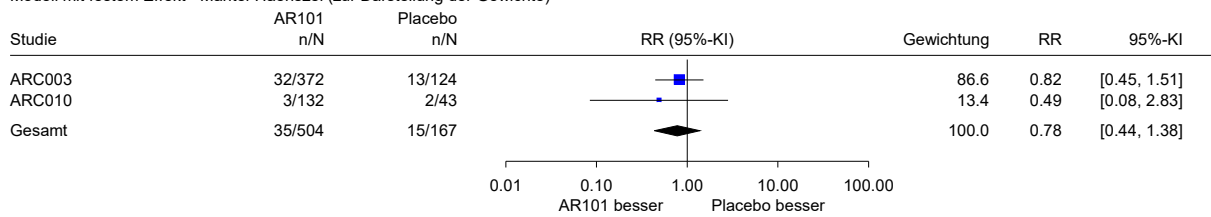
Heterogenität: $Q=1.91$, $df=1$, $p=0.166$, $I^2=47.8\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=2.30, $p=0.022$

Abbildung 9: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) – Sensitivitätsanalyse, Studie ARC003 und ARC010

Anhang D Abbildungen zu Metaanalysen (Forest Plots)

AR101 vs. Placebo

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

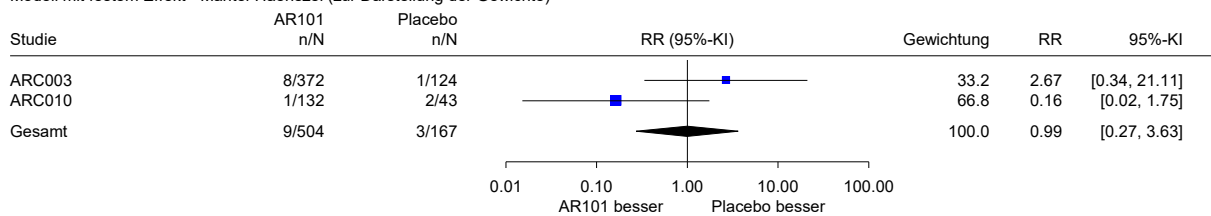


Heterogenität: $Q=0.30$, $df=1$, $p=0.585$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.86$, $p=0.388$

Abbildung 10: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo

SUEs
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

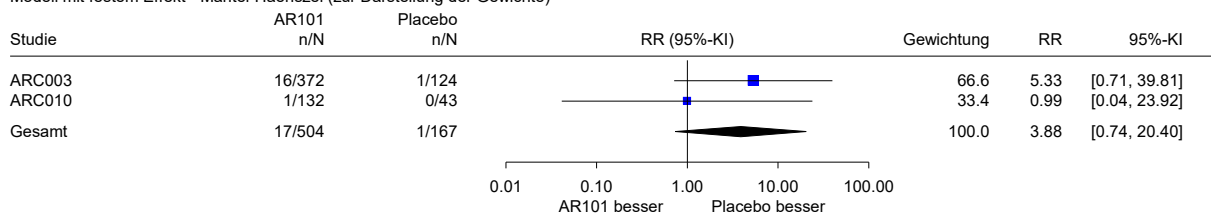


Heterogenität: $Q=3.10$, $df=1$, $p=0.078$, $I^2=67.8\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.01$, $p=0.993$

Abbildung 11: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt SUEs, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo

Schwere UEs
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

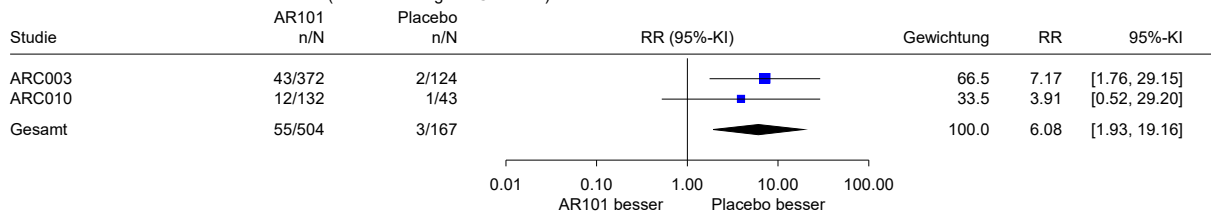


Heterogenität: $Q=0.80$, $df=1$, $p=0.371$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.60$, $p=0.109$

Abbildung 12: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UEs, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Abbruch wegen UEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

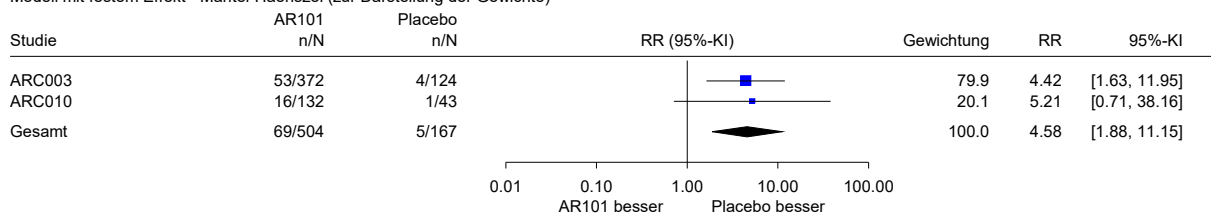


Heterogenität: $Q=0.24$, $df=1$, $p=0.626$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=3.08$, $p=0.002$

Abbildung 13: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Systemische allergische Reaktionen

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

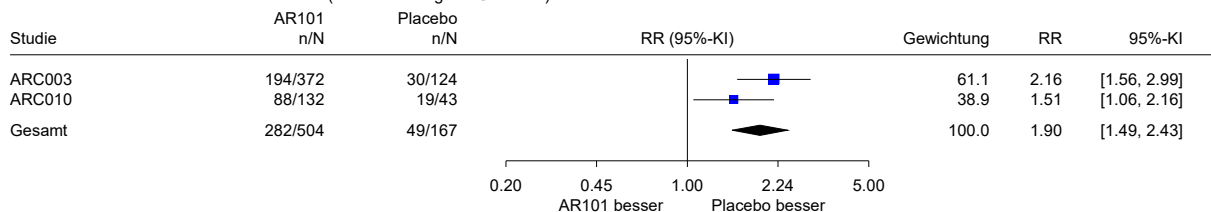


Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.884$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=3.35$, $p<0.001$

Abbildung 14: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen, Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Bauchschmerzen (PT, UE)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=2.19$, $df=1$, $p=0.139$, $I^2=54.3\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=5.14$, $p<0.001$

Abbildung 15: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Bauchschmerzen (PT, UE), Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

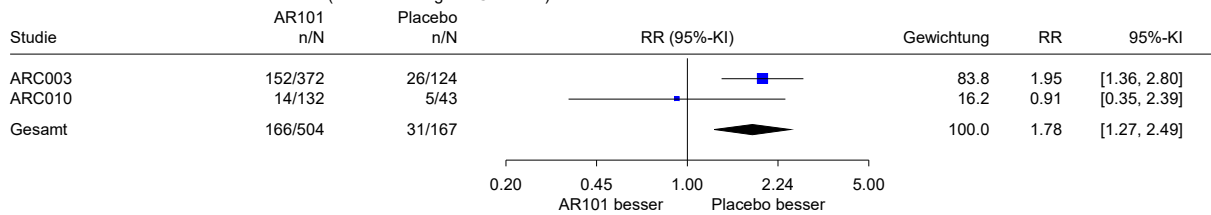


Abbildung 16: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE), Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Juckreiz im Mundraum (PT, UE)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

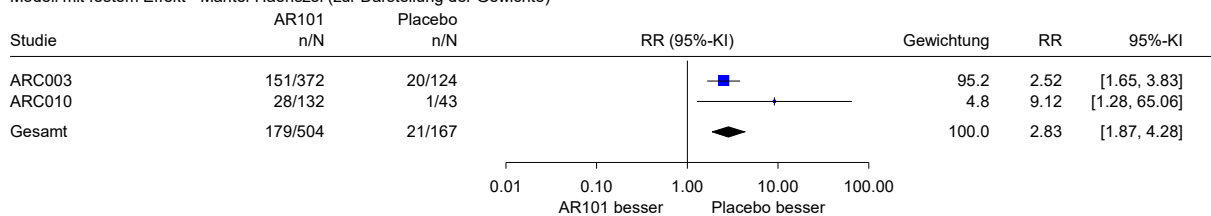


Abbildung 17: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Juckreiz im Mundraum (PT, UE)

AR101 vs. Placebo
Parästhesie oral (PT, UE)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

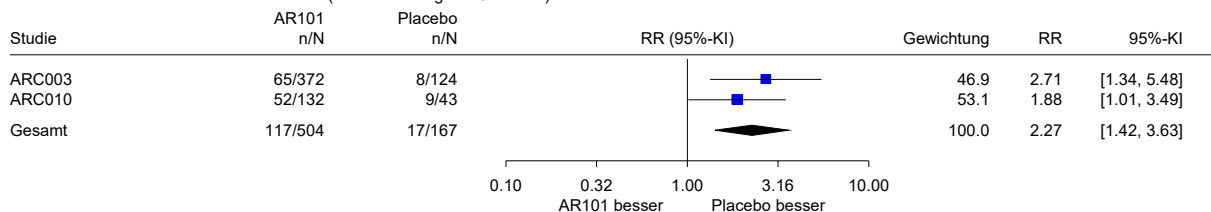
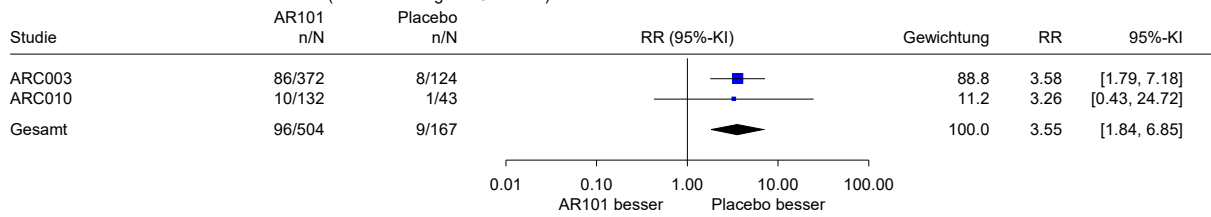


Abbildung 18: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Parästhesie oral (PT, UE), Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo
Engegefühl im Hals (PT, UE)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)



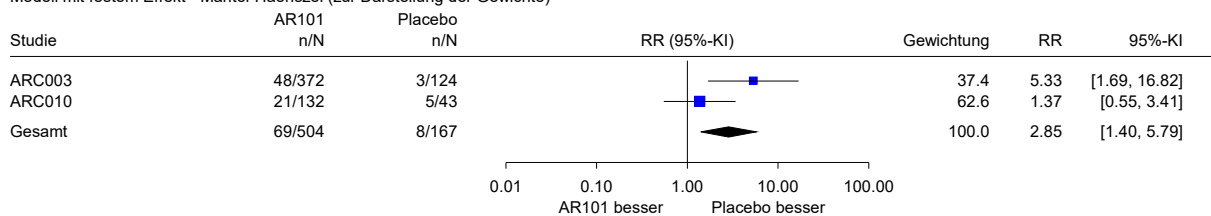
Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.931$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z-Score=3.77, $p<0.001$

Abbildung 19: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Engegefühl im Hals (PT, UE), Studie ARC003 und ARC010

AR101 vs. Placebo

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=3.63$, $df=1$, $p=0.057$, $I^2=72.4\%$
Gesamteffekt: Z-Score=2.90, $p=0.004$

Abbildung 20: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE), Studie ARC003 und ARC010

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs 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.

Studie ARC003

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124
ARC003		
Gesamtrate UEs	367 (98,7)	118 (95,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	319 (85,8)	86 (69,4)
Bauchschmerzen	194 (52,2)	30 (24,2)
Erbrechen	154 (41,4)	30 (24,2)
Bauchschmerzen im Oberkörper	152 (40,9)	26 (21,0)
Juckreiz im Mundraum	151 (40,6)	20 (16,1)
Übelkeit	146 (39,2)	29 (23,4)
Parästhesie oral	65 (17,5)	8 (6,5)
Diarrhöe	61 (16,4)	24 (19,4)
Abdominale Beschwerden	60 (16,1)	17 (13,7)
Schwellung der Lippen	38 (10,2)	5 (4,0)
Zungenpruritus	38 (10,2)	7 (5,6)
Lippenpruritus	36 (9,7)	7 (5,6)
Dysphagie	20 (5,4)	3 (2,4)
Dyspepsie	17 (4,6)	2 (1,6)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	12 (3,2)	0 (0)
Breachreiz	10 (3,2)	0 (0)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	302 (81,2)	89 (71,8)
Husten	152 (40,9)	42 (33,9)
Reizung des Rachens	152 (40,9)	34 (27,4)
Rhinorrhoe	113 (30,4)	28 (22,6)
Niesen	98 (26,3)	18 (14,5)
Engegefühl im Hals	86 (23,1)	8 (6,5)
Nasenverstopfung	80 (21,5)	28 (22,6)
Oropharyngeale Schmerzen	70 (18,8)	19 (15,3)
Keuchen	58 (15,6)	15 (12,1)
Dyspnoe	44 (11,8)	5 (4,0)
Asthma	43 (11,6)	10 (8,1)
Rhinitis allergisch	32 (8,6)	11 (8,9)
Dysphonie	25 (6,7)	2 (1,6)
Paraesthesie im Pharynxbereich	15 (4,0)	1 (0,8)
Epistaxis	13 (3,5)	5 (4,0)
Chronisches Raecuspern	12 (3,2)	3 (2,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	263 (70,7)	90 (72,6)
Infektion der oberen Atemwege	110 (29,6)	39 (31,5)
Nasopharyngitis	57 (15,3)	20 (16,1)
Virusinfektion	50 (13,4)	13 (10,5)
Pharyngitis Streptokokken	28 (7,5)	5 (4,0)
Gastroenteritis	25 (6,7)	5 (4,0)
Virale Gastroenteritis	25 (6,7)	7 (5,6)
Grippe	20 (5,4)	8 (6,5)
Mittelohrentzündung	20 (5,4)	5 (4,0)
Rhinitis	20 (5,4)	11 (8,9)
Sinusitis	16 (4,3)	7 (5,6)
Virale Infektion der oberen Atemwege	15 (4,0)	7 (5,6)
Ohreninfektion	13 (3,5)	3 (2,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	249 (66,9)	69 (55,6)
Pruritus	153 (41,1)	34 (27,4)
Urtikaria	143 (38,4)	30 (24,2)
Ausschlag	81 (21,8)	18 (14,5)
Schwellungen im Gesicht	39 (10,5)	7 (5,6)
Ekzem	32 (8,6)	12 (9,7)
Erythema	27 (7,3)	5 (4,0)
erythematöser Hautausschlag	17 (4,6)	1 (0,8)
Ausschlag mit Juckreiz	14 (3,8)	1 (0,8)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124
Allgemeine Erkrankungen & Beschwerden am Verabreichungsort	139 (37,4)	39 (31,5)
Pyrexie	88 (23,7)	27 (21,8)
Beschwerden in der Brust	24 (6,5)	1 (0,8)
Ermüderung	18 (4,8)	6 (4,8)
Brustkorbschmerz	11 (3,0)	1 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	96 (25,8)	32 (25,8)
Kopfschmerzen	72 (19,4)	28 (22,6)
Schwindelgefuehl	16 (4,3)	5 (4,0)
Augenerkrankungen	76 (20,4)	26 (21,0)
Okuläre Hyperämie	34 (9,1)	10 (8,1)
Juckreiz am Auge	32 (8,6)	16 (12,9)
Schwellung des Auges	11 (3,0)	4 (3,2)
Traenensekretion verstaerkt	10 (2,7)	3 (2,4)
Erkrankungen des Immunsystems	63 (16,9)	11 (8,9)
Anaphylaktische Reaktion	53 (14,2)	4 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	59 (15,9)	29 (23,4)
Arthropodenbiss	13 (3,5)	5 (4,0)
Gefäßerkrankungen	51 (13,7)	11 (8,9)
Hautrötung	49 (13,2)	11 (8,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	48 (12,9)	3 (2,4)
Ohr-Juckreiz	25 (6,7)	0 (0)
Ohrschmerzen	13 (3,5)	2 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	29 (7,8)	12 (9,7)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (4,8)	2 (1,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 und MedDRA 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		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124
ARC003		
Gesamtrate SUEs^b	8 (2,2)	1 (0,8)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. 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</p>		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a (\geq Grad 3)^b – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124
ARC003		
Gesamtrate schwere UEs (\geq Grad 3)^{b, c}	16 (4,3)	1 (0,8)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. schwere UEs \geq Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR (Burks 2012), für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [29] 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</p>		

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124
SOC^a		
PT^a		
ARC003		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	43 (11,6)	2 (1,6)
Gastrointestinal disorders	24 (6,5)	1 (0,8)
Abdominal pain	9 (2,4)	0 (0)
Nausea	7 (1,9)	0 (0)
Vomiting	7 (1,9)	0 (0)
Abdominal pain upper	5 (1,3)	0 (0)
Oral pruritus	4 (1,1)	0 (0)
Abdominal discomfort	3 (0,8)	1 (0,8)
Retching	3 (0,8)	0 (0)
Eosinophilic oesophagitis	1 (0,3)	0 (0)
Eructation	1 (0,3)	0 (0)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0,3)	0 (0)
Lip swelling	1 (0,3)	0 (0)
Paraesthesia oral	1 (0,3)	0 (0)
Salivary hypersecretion	1 (0,3)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (3,0)	2 (1,6)
Cough	4 (1,1)	0 (0)
Throat tightness	4 (1,1)	2 (1,6)
Wheezing	4 (1,1)	1 (0,8)
Asthma	1 (0,3)	0 (0)
Oropharyngeal pain	1 (0,3)	0 (0)
Rhinorrhoea	1 (0,3)	0 (0)
Sneezing	1 (0,3)	0 (0)
Upper-airway cough syndrome	1 (0,3)	0 (0)
Nasal congestion	0 (0)	1 (0,8)
Immune system disorders	7 (1,9)	0 (0)
Anaphylactic reaction	7 (1,9)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (1,3)	1 (0,8)
Urticaria	5 (1,3)	1 (0,8)
Pruritus	3 (0,8)	0 (0)
Erythema	1 (0,3)	0 (0)
Rash	1 (0,3)	0 (0)
Swelling face	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC003) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 372	Placebo N = 124
General disorders and administration site conditions	4 (1,1)	0 (0)
Chest discomfort	2 (0,5)	0 (0)
Chest pain	1 (0,3)	0 (0)
Decreased activity	1 (0,3)	0 (0)
Infections and infestations	4 (1,1)	0 (0)
Gastroenteritis	1 (0,3)	0 (0)
Gastroenteritis viral	1 (0,3)	0 (0)
Lower respiratory tract infection	1 (0,3)	0 (0)
Pharyngitis streptococcal	1 (0,3)	0 (0)
Rhinitis	1 (0,3)	0 (0)
Nervous system disorders	3 (0,8)	0 (0)
Dizziness	1 (0,3)	0 (0)
Headache	1 (0,3)	0 (0)
Hypotonia	1 (0,3)	0 (0)
Eye disorders	1 (0,3)	0 (0)
Eye pruritus	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatric disorders	1 (0,3)	0 (0)
Food aversion	1 (0,3)	0 (0)
Vascular disorders	1 (0,3)	0 (0)
Flushing	1 (0,3)	0 (0)

a. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 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

Studie ARC010Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 132	Placebo N = 43
ARC010		
Gesamtrate UEs	130 (98,5)	42 (97,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	120 (90,9)	33 (76,7)
Bauchschmerzen	88 (66,7)	19 (44,2)
Übelkeit	58 (43,9)	11 (25,6)
Erbrechen	53 (40,2)	10 (23,3)
Parästhesie oral	52 (39,4)	9 (20,9)
Juckreiz im Mundraum	28 (21,2)	1 (2,3)
Schwellung der Lippen	20 (15,2)	4 (9,3)
Abdominale Beschwerden	17 (12,9)	2 (4,7)
Diarrhöe	16 (12,2)	8 (18,6)
Lippenpruritus	16 (12,2)	2 (4,7)
Bauchschmerzen im Oberkörper	14 (10,6)	5 (11,6)
Zungenpruritus	12 (9,1)	5 (11,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	112 (84,8)	34 (79,1)
Husten	66 (50,0)	24 (55,8)
Reizung des Rachens	57 (43,2)	8 (18,6)
Niesen	43 (32,6)	7 (16,3)
Oropharyngeale Schmerzen	37 (28,0)	12 (27,9)
Rhinorrhoe	34 (25,8)	10 (23,3)
Nasenverstopfung	23 (17,4)	8 (18,6)
Keuchen	22 (16,7)	3 (7,0)
Dyspnoe	15 (11,4)	3 (7,0)
Nasen Juckreiz	11 (8,3)	3 (7,0)
Engegefühl im Hals	10 (7,6)	1 (2,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	100 (75,8)	28 (65,1)
Pruritus	67 (50,8)	14 (32,6)
Urtikaria	48 (36,4)	9 (20,9)
Erythema	34 (25,8)	5 (11,6)
Ausschlag	21 (15,9)	8 (18,6)
Angioödem	13 (9,8)	4 (9,3)
Ekzem	12 (9,1)	11 (25,6)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 132	Placebo N = 43
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	99 (75,0)	32 (74,4)
Nasopharyngitis	44 (33,3)	12 (27,9)
Rhinitis	20 (15,2)	7 (16,3)
Virusinfektion	18 (13,6)	7 (16,3)
Infektion der oberen Atemwege	17 (12,9)	11 (25,6)
Bindehautentzündung	15 (11,4)	5 (11,6)
Gastroenteritis	12 (9,1)	5 (11,6)
Allgemeine Erkrankungen & Beschwerden am Verabreichungsort	59 (44,7)	24 (55,8)
Pyrexie	29 (22,0)	14 (32,6)
Fatigue	13 (9,8)	5 (11,6)
Erkrankungen des Nervensystems	55 (41,7)	22 (51,2)
Kopfschmerzen	46 (34,8)	19 (44,2)
Augenerkrankungen	38 (28,8)	12 (27,9)
Juckreiz am Auge	24 (18,2)	8 (18,6)
Schwellung des Auges	11 (8,3)	3 (7,0)
Erkrankungen des Immunsystems	28 (21,2)	5 (11,6)
Anaphylaktische Reaktion	16 (12,2)	1 (2,3)
Saisonale Allergie	10 (7,6)	2 (4,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (15,9)	5 (11,6)
Schmerzen des Ohres	14 (10,6)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	16 (12,1)	2 (4,7)
Hautrötung	15 (11,4)	1 (2,3)
Erkrankungen des Muskelskeletts und des Bindegewebes	16 (12,2)	4 (9,3)
Schmerzen in den Extremitäten	11 (8,3)	1 (2,3)
Verletzung, Vergiftung und verfahrens-bedingte Komplikationen	23 (17,4)	10 (23,3)
Gliederfüßlerbiss	6 (4,5)	5 (11,6)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (9,1)	2 (4,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	9 (6,8)	6 (14,0)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 und MedDRA 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		

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 132	Placebo N = 43
ARC010		
Gesamtrate SUEs^b	1 (0,8)	2 (4,7)
<p>a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. 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</p>		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs^a (\geq Grad 3)^b – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 132	Placebo N = 43
ARC010		
Gesamtrate schwere UEs (\geq Grad 3)^{b, c}	1 (0,8)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. schwere UEs \geq Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR (Burks 2012), für systemische allergische Reaktionen nach EAACI [29] 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</p>		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: AR101 vs. Placebo (Studie: ARC010)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	AR101 N = 132	Placebo N = 43
SOC^a		
PT^a		
ARC010		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	12 (9,1)	1 (2,3)
Gastrointestinal disorders	9 (6,8)	0 (0)
Abdominal pain	6 (4,5)	0 (0)
Vomiting	6 (4,5)	0 (0)
Nausea	5 (3,8)	0 (0)
Oral pruritus	1 (0,8)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (3,8)	0 (0)
Cough	1 (0,8)	0 (0)
Dyspnoea	1 (0,8)	0 (0)
Nasal congestion	1 (0,8)	0 (0)
Oropharyngeal pain	1 (0,8)	0 (0)
Rhinorrhoea	1 (0,8)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1,5)	0 (0)
Erythema	1 (0,8)	0 (0)
Urticaria chronic	1 (0,8)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,8)	1 (2,3)
Malaise	1 (0,8)	0 (0)
Granuloma	0 (0)	1 (2,3)
Immune system disorders	1 (0,8)	0 (0)
Anaphylactic reaction	1 (0,8)	0 (0)
Infections and infestations	1 (0,8)	0 (0)
Rhinitis	1 (0,8)	0 (0)
Vascular disorders	1 (0,8)	0 (0)
Flushing	1 (0,8)	0 (0)
a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 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		