

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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

### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von AR101

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

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

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

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

## Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

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

### **Verzerrungspotenzial**

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

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtmortalität*

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

#### ***Morbidität***

##### *Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen*

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

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### ***Nebenwirkungen***

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

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

#### *Schwere systemische allergische Reaktionen (schwere UEs)*

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

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)*

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

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

Tabelle 3: AR101 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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