

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.